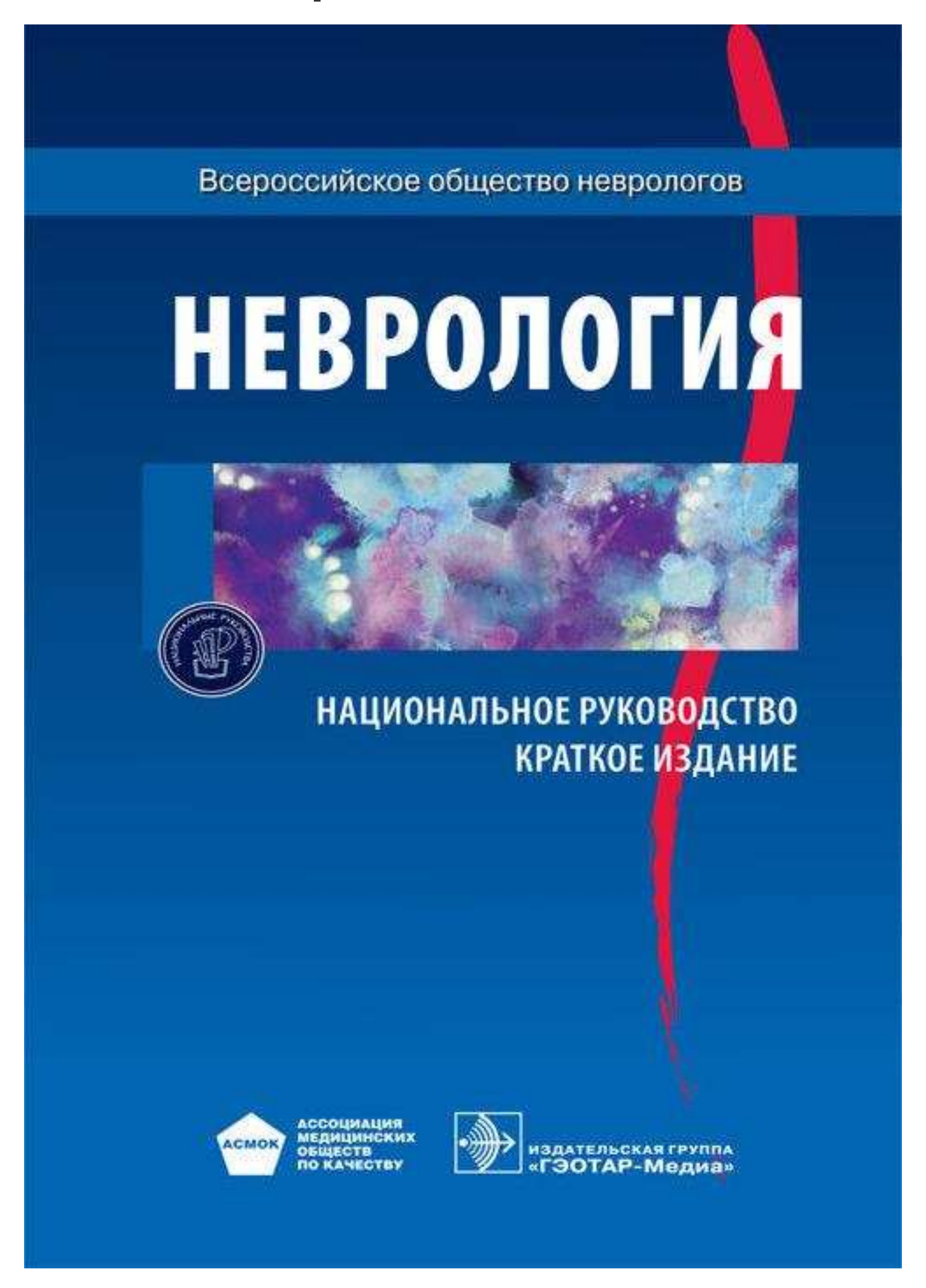
# Неврология. Национальное руководство. Краткое издание




Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коно валова, А. Б. Гехт. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 688 с. - **ISBN 978-5-9704-4405-4**.

# Содержание

Источник KingMed

# Аннотация

Издание представляет собой сокращенную версию книги "Неврология. Национальное руководство", вышедшей под эгидой Всероссийского общества неврологов при активном участии сотрудников крупнейших научно-исследовательских учреждений России, и отражает современный уровень развития данной области медицины. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям. В подготовке настоящего издания принимали участие ведущие специалисты-неврологи. Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, кардиологам, терапевтам, врачам общей практики и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских высших учебных заведений, интернам, ординаторам, аспирантам.

# Список сокращений и условных обозначений

* - торговое название лекарственного препарата
АГБ - абузусная головная боль
АД - артериальное давление
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АПН - алкогольная полиневропатия
АСК - ацетилсалициловая кислота
АСТ - аспартатаминотрансфераза
АТФ - аденозинтрифосфат
БАС - боковой амиотрофический склероз
ВАШ - визуальная аналоговая шкала
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ВЧГ - внутричерепная гематома
ВЧД - внутричерепное давление
ГАМК - γ-аминомасляная кислота
ГБ - головная боль
ГБН - головная боль напряжения
ДАН - диабетическая автономная невропатия
ДАП - диффузное аксональное повреждение
ДВИ - диффузионно-взвешенные изображения
ДДТ - дихлордифенилтрихлорметилметан
ДЕ - двигательные единицы
ДИ - доверительный интервал
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДППГ - доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение
ЕД - единица действия
ЖЕЛ - жизненная емкость легких
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ЗВП - зрительные вызванные потенциалы

ЗЧЯ - задняя черепная ямка
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИИ - ишемический инсульт
КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза
КОНКС - кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением
КРБС - комплексный регионарный болевой синдром
КТ - компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа
КЭАЭ - каротидная эндартерэктомия
ЛФК - лечебная физкультура
М - мигрень
МАО - моноаминоксидаза
МЕ - международная единица
МИГБ - медикаментозно индуцированная головная боль
МКБ - Международная классификация болезней
МКГБ - Международная классификация головных болей
МНО - международное нормализованное отношение
МПП - межпредсердная перегородка
МР - магнитный резонанс
МРТ - магнитно-резонансная томография
НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких
НМСН - наследственная моторно-сенсорная невропатия
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
ОДЦЖК - очень длинноцепочечные жирные кислоты
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОРЭМ - острый рассеянный энцефаломиелит
ОЦК - объем циркулирующей крови
ОШ - отношение шансов
ПГ - пароксизмальная гемикрания
ПГБ - пучковая головная боль
ПГН - постгерпетическая невралгия
ПДЕ - потенциал двигательной единицы
ПМД - прогрессирующие мышечные дистрофии
ПЦР - полимеразно-цепная реакция
РМ - рефрактерная мигрень
РНК - рибонуклеиновая кислота
САК - спонтанное субарахноидальное кровоизлияние
СГБ - синдром Гийена-Барре
СМЖ - спинномозговая жидкость
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СПИД - синдром приобретенного иммунного дефицита

СРВ - скорость распространения возбуждения
ССВП - соматосенсорные вызванные потенциалы
СЦА - спиноцеребеллярная атаксия
ТВЦ - тригеминальные вегетативные цефалгии
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ТКМС - транскраниальная магнитная стимуляция
ТМО - твердая мозговая оболочка
УЗДГ - ультразвуковая допплерография
ФБС - фаза быстрого сна
ФМС - фаза медленного сна
ХВДП - хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ХГБН - хроническая головная боль напряжения
ХМ - хроническая мигрень
ХНМК - хроническая недостаточность мозгового кровообращения
ХПГ - хронический персистирующий гепатит
ЦВЗ - цереброваскулярное заболевание
ЦНС - центральная нервная система
ЦОГ - циклооксигеназа
ЦПД - церебральное перфузионное давление
ЧМТ - черепно-мозговая травма
ЧН - черепные нервы
ЧСС - частота сердечных сокращений
ШКГ - шкала комы Глазго
ЭГБН - эпизодическая головная боль напряжения
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭМГ - электромиография
ЭПГ - электрограмма пучка Гиса
ЭхоЭС - эхоэнцефалоскопия
ЭЭГ - электроэнцефалограмма
ECHO (англ. Enteric Cytopathic Human Orphan) - человеческие кишечные цитопатические вирусы-сироты
HTLV (англ. Human T-lymphotropic virus) - T-лимфотропный вирус человека
MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke episodes) - митохондриальная миопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами
MERRF (англ. Myoclonic epilepsy with ragged red fibers) - мио-клонус-эпилепсия с «рваными красными волокнами»
MIM (англ. Mendelian Inheritance in Man) - менделевское наследование у человека
NMDA - N-метил-D-аспартат
SUNCT (англ. Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) - кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением

# РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СИНДРОМАМ

## Глава 1. Болевые синдромы

### боль при заболеваниях центральной нервной системы

При органическом поражении центральной нервной системы (ЦНС), в частности соматосенсорной системы, могут возникать боли, которые принято называть центральными невропатическими. Распространенность данной патологии составляет 50-115 случаев на 100 000 населения. Центральную невропатическую боль чаще всего наблюдают при таких заболеваниях, как инсульт, рассеянный склероз, а также при травмах спинного мозга и сирингомиелии.

### Центральная постинсультная боль

Термином «центральная постинсультная боль» обозначают боли и некоторые другие нарушения чувствительности, возникающие после перенесенного инсульта. Дежерин и Русси (1906) описали интенсивные непереносимые боли в рамках так называемого таламического синдрома (поверхностная и глубокая гемианестезия, сенситивная атаксия, умеренная гемиплегия, негрубый хореоатетоз) после инфарктов в области зрительного бугра. Наиболее частая причина центральных болей - сосудистое поражение таламуса (вентропостериомедиальных и вен-тропостериолатеральных его ядер). Тем не менее центральные боли могут возникать и при экстраталамических очагах, например при поражении моста и латеральных отделов продолговатого мозга. Наиболее частые причины этих нарушений - инфаркты, геморрагии, артериовенозные мальформации. Патогенез центральной боли во многом остается неясным; обсуждают возможную роль поражения афферентных соматосенсорных систем в мозге, а также дезингибицию, сенситизацию и вторичные нейромедиаторные нарушения.

### Эпидемиология

Центральная постинсультная боль развивается в течение 1-го года после инсульта у 8% пациентов. Поскольку распространенность инсульта велика (500 случаев на 100 000 населения), абсолютное количество пациентов с постинсультной болью весьма значительно.

### Клиническая картина

Центральная постинсультная боль возникает в правой или левой половине тела, пациенты чаще характеризуют ее как «жгучую», «ноющую», «пощипывающую», «разрывающую». Постинсультную боль могут усиливать различные факторы: движения, холод, тепло, эмоции. Напротив, у других пациентов эти же факторы могут ослаблять боль, особенно тепло. Центральная постинсультная боль часто сопровождается другими неврологическими симптомами, такими как гиперестезия,

дизестезия, чувство онемения, изменения чувствительности к воздействию тепла, холода, прикосновениям и/или вибрации. Патологическая чувствительность к теплу и холоду наблюдается наиболее часто, ее считают надежным диагностическим признаком центральной невропатической боли. По данным исследований, 70% пациентов с центральной постинсультной болью не способны ощутить разницу в температуре в диапазоне от 0 до 50 °С. Характерный для невропатической боли феномен аллодинии отмечают у 71% больных.

## Лечение

Установлена эффективность амитриптилина (от 75 мг/сут и выше), причем наилучшие результаты получали при его назначении сразу после появления боли. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, несмотря на более благоприятный профиль безопасности, при центральной постинсультной боли малоэффективны, то же самое касается и карбамазепина. Перспективно применение некоторых новых антиконвульсан-тов. В частности, в ходе предварительных исследований получены обнадеживающие результаты при использовании прегабали-на (300-600 мг/сут в течение 4 нед). В целом лечение больных с центральной постинсультной болью остается сложной задачей. С учетом разных патогенетических механизмов центральной постинсультной боли в настоящее время изучают эффективность рациональной комбинированной фармакотерапии (антидепрессанты в сочетании с антиконвульсантами и опиоидными анальгетиками).

## Боль при рассеянном склерозе

Боль возникает у 56% пациентов с рассеянным склерозом, причем почти в трети случаев они имеют невропатический характер. В 87% случаев боли локализуются в нижних конечностях, в 31% - захватывают руки. Двусторонние боли наблюдают в 76% случаев. В 88% боли постоянные, болевые пароксизмы отмечают только в 2% случаев. Наиболее характерны острые, жгучие, колющие боли, обычно достаточно интенсивные. В 98% случаев боли сочетаются с другими нарушениями чувствительности (повышенной чувствительностью к механическим и температурным стимулам). Невралгию тройничного нерва при рассеянном склерозе наблюдают в 4-5% случаев (обычно она связана с демиелинизацией корешков тройничного нерва). Весьма характерны для рассеянного склероза дизесте-зии. Невропатическая боль при рассеянном склерозе связана с поражением спинно-таламических путей, деафферентацией, нарушением нисходящего контроля боли.

**Лечение.** Для купирования невропатического болевого синдрома при рассеянном склерозе применяют амитриптилин, ламотриджин, карбамазепин, габапентин, топирамат, хотя широкомасштабных доказательных исследований эффективности этих препаратов не проводили.

## Сирингомиелия

Для сирингомиелии характерны расстройства болевой чувствительности, приводящие к гипестезии и так называемым безболевым ожогам. В то же время болевой синдром при сирингомиелии отмечают у 50-90% больных. Клинические характеристики болей весьма вариабельны. Часть пациентов предъявляют жалобы на боли корешкового характера в руках, боли в межлопаточной области, иногда в спине. У 40% пациентов отмечают дизестезии, жгучие мучительные боли. Характерны гиперестезия и аллодиния в руках наряду с гипотрофиями и вегетативно-трофическими нарушениями. Патогенез боли при сирингомиелии связывают с нарушением сенсорного баланса в терморегуляционной системе, а также с дезингибицией. Существуют данные о патологии нейромедиа-торов в спинном мозге [избыточное содержание субстанции Р и дефицит γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в задних рогах].

**Лечение.** Лечение невропатической боли при сирингомиелии представляет сложную задачу. Контролируемые исследования по применению фармакологических препаратов пока не проведены. Целесообразна рациональная комбинированная

фармакотерапия (антидепрессанты с сочетании с антиконвуль-сантами, местными анестетиками и опиоидами).

## Боль при травмах спинного мозга

У 27-94% пациентов со спинальной травмой отмечают хронические умеренные или сильные боли. Считают, что у 30% пациентов боль по характеру является преимущественно центральной невропатической. Причины формирования болевого синдрома после травмы спинного мозга до конца не изучены. Невропатическая боль после спинальной травмы наиболее часто характеризуется пациентами как «пощипывающая», «покалывающая», «стреляющая», «изнуряющая», «тянущая», «раздражающая», «жгучая», «как удар током». Боль может быть локализованной, односторонней или диффузной билатеральной, захватывая зону ниже уровня поражения. Нередко особо интенсивными становятся боли в области промежности. На этом фоне могут возникать различные по характеру пароксизмальные фокальные и диффузные боли. Необычный паттерн отраженной боли описан у больных с частичным поражением спинного мозга (его переднебоковых отделов): при нанесении болевых и температурных стимулов в зоне выпадения чувствительности пациент ощущает их в соответствующих зонах контралатерально на здоровой стороне. Этот феномен получил название «аллохейрия» («другая рука»).

**Лечение.** Применяют фармакотерапию, физиотерапию, хирургическое лечение, психологическую реабилитацию. В предварительных исследованиях показана эффективность внутривенных инфузий лидокаина, каннабиноидов, ламотрид-жина, кетамина, однако при этом часто возникали нежелательные побочные реакции. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность габапентина (18002400 мг/сут в течение 8-10 нед), который считают препаратом 1-го

ряда для лечения невропатической боли, обусловленной травмой спинного мозга. Также существуют данные об эффективности прегабалина (150-600 мг/сут). При неэффективности фармакотерапии применяют электростимуляцию спинного мозга.

## БОЛЬ ПРИ ПОЛИНЕВРОПАТИЯХ

Боли при полиневропатиях носят невропатический характер и обусловлены поражением тонких периферических сенсорных волокон (Aδ- и C-волокон).

### Диабетическая полиневропатия

Диабетическая полиневропатия - частое осложнение сахарного диабета. Наиболее частые варианты поражения периферической нервной системы при сахарном диабете - дистальная симметричная сенсорная и сенсомоторная полиневропатии. Эти же формы полиневропатии чаще всего сопровождаются болевым синдромом. Диабетическая полиневропатия - самая распространенная причина невропатических болей. Главным условием предотвращения развития полиневропатии считают нормогликемию, однако достичь ее удается далеко не во всех случаях, поэтому заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение. По данным большинства авторов, частота болевого синдрома при диабетической полиневропатии достигает 18-20%. Основным патогенетическим фактором развития боли при диабетической полиневропатии считают поражение тонких сенсорных волокон, обеспечивающих болевую чувствительность. Важное значение имеют механизмы периферической и центральной сенситизации, генерация импульсов из эктопических очагов пораженных нервов, избыточная экспрессия натриевых каналов и др.

### Клиническая картина

Болевой синдром при диабетической полиневропатии характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов. Типичные жалобы - чувство покалывания и онемения в стопах и голенях, усиливающееся в ночное время. В то же время у больных могут возникать резкие, стреляющие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечают аллодинию и гиперестезии. Все вышеописанные расстройства относят к позитивным сенсорным симптомам невропатической боли. К негативным симптомам относят болевую и температурную гипестезии, которые в начальных стадиях заболевания выражены умеренно и локализуются в дистальных отделах ног, но по мере прогрессирования распространяются проксимально и могут возникать на руках. Сухожильные рефлексы, как правило, снижены, а мышечная слабость ограничивается мышцами стопы.

Реже боли могут возникать при диабетической асимметричной невропатии, обусловленной васкулитическим процессом в эпиневрии. Эта форма обычно развивается у пожилых пациентов с нетяжелым сахарным диабетом (нередко даже недиа-гностированным). Боль возникает в пояснице или в области тазобедренного

сустава и распространяется вниз по ноге с одной стороны. При этом отмечают слабость и похудание мышц бедра,

таза на той же стороне. Восстановление, как правило, хорошее, но не всегда полное.

Диабетическая тораколюмбальная радикулопатия характеризуется болями в сочетании с кожной гиперестезией и гипестезией в области иннервации пораженных корешков. Эта форма диабетической полиневропатии чаще развивается у пожилых пациентов с большим стажем сахарного диабета и, как правило, имеет тенденцию к медленному восстановлению функций.

При выраженном повышении концентрации глюкозы в крови (кетоацидозе) может развиться острая болевая невропатия, проявляющаяся сильными жгучими болями и снижением массы тела. Очень выражены аллодиния и гипералгезия, а сенсорный и двигательный дефицит минимальны.

## Лечение

Лечение при диабетической полиневропатии предусматривает два направления - уменьшение выраженности болевого синдрома (симптоматическая терапия) и восстановление функции пораженных нервов (патогенетическая терапия). В последнем случае используют тиоктовую кислоту, бенфотиамин, факторы роста нервов, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы про-теинкиназы С и др. Патогенетическая терапия имеет важнейшее значение и во многом предопределяет прогноз, но в то же время она обычно не сопровождается быстрым клиническим улучшением и мало влияет на болевой синдром, который очень часто является ведущим фактором, снижающим качество жизни пациентов. Для купирования невропатической боли при диабетической полиневропатии применяют различные немедикаментозные методы (хирургическая декомпрессия малоберцового нерва, лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, биологическая обратная связь, чрескожная электронейростимуля-ция), однако эффективность их до настоящего времени остается недоказанной, поэтому основу лечения составляет лекарственная терапия - антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики. Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при невропатической боли неэффективны.

• Из антидепрессантов наиболее эффективен амитриптилин (25-150 мг/сут). Лечение рекомендуют начинать с низкой дозы (10 мг/сут), которую постепенно повышают. Трициклические антидепрессанты следует применять с осторожностью у пациентов с сердечной патологией, глаукомой, задержкой мочи или вегетативными нарушениями. У пациентов преклонного возраста они могут вызывать нарушения равновесия и когнитивные расстройства.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина обладают меньшим количеством побочных эффектов, однако клинические испытания, проводимые на

пациентах с невропатической болью при диабетической полиневропатии (флуоксетин, пароксетин) продемонстрировали лишь ограниченную эффективность. В последние годы доказана эффективность других классов антидепрессантов, таких как венлафаксин и дулоксетин.

• Эффективность антиконвульсантов 1-го поколения в лечении невропатической боли связана с их способностью блокировать натриевые каналы и ингибировать эктопическую активность в пресинаптических сенсорных нейронах. При болевой форме диабетической полиневропатии карбамазепин эффективен в 63-70% случаев, однако при его применении часто возникают нежелательные побочные эффекты (головокружение, диплопия, диарея, когнитивные расстройства). В ряде исследований отмечен положительный эффект при использовании фенитоина и вальпроевой кислоты. Опыт использования при диабетической полиневропатии антиконвульсантов 2-го поколения весьма ограничен. Данные об эффективности топира-мата, окскарбазепина, ламотриджина немногочисленны и противоречивы. Обнадеживающие результаты получены в отношении габапентина и прегабалина. Эффективность прегабалина в лечении невропатической боли у взрослых продемонстрирована в девяти контролируемых клинических испытаниях (длительность приема - до 13 нед). Оба препарата обладают хорошей переносимостью. Наиболее частые побочные эффекты - головокружение (21,1%) и сонливость (16,1%). Габапентин следует назначать в дозе 300 мг/сут и постепенно повышать ее до 1800 мг/сут (при необходимости - до 3600 мг/сут). Прегабалин, в отличие от габапентина, обладает линейной фармакокинетикой, его стартовая доза составляет 150 мг/сут, при необходимости дозу через 1 нед можно увеличить до 300 мг/сут. Максимальная доза - 600 мг/сут.

• Возможности использования опиоидов ограничены в связи с риском развития опасных осложнений, а также психической и физической зависимости. В двух рандомизированных контролируемых испытаниях доказана эффективность трамадола (400 мг/сут) - препарат значительно уменьшал выраженность болей и повышал социальную и физическую активность. Трамадол обладает низкой аффинностью к опиоидным μ-рецепторам и одновременно является ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина.

По данным многих исследователей, вероятность злоупотребления трамадолом намного ниже, чем другими опио-идами. Для снижения риска развития побочных эффектов и зависимости применение трамадола следует начинать с низких доз (50 мг 1-2 раза в день). При необходимости дозу увеличивают каждые 3-7 дней (максимальная доза - 100 мг 4 раза в день, для пациентов преклонного возраста - 300 мг/сут).

• Клинические данные по применению местных анестетиков (пластырь с лидокаином) при невропатической диабетической боли ограничиваются открытыми

исследованиями. Следует иметь в виду, что местное применение анестетиков позволяет уменьшить боли только в месте аппликации, т.е. их использование целесообразно у пациентов с небольшой зоной распространения болей. Капсаицин - местный анестетик, получаемый из стручков красного жгучего перца или перца чили. В одном исследовании местное применение капсаицина (в течение 8 нед) позволило снизить выраженность болей на 40%. Следует отметить, что при первом нанесении капсаицина боль часто усиливается.

В целом с учетом критериев доказательной медицины в качестве препаратов 1-го ряда для лечения болевого синдрома при диабетической полиневропатии можно рекомендовать габапентин или прегабалин. К препаратам 2-го ряда можно отнести антидепрессанты (дулоксетин, амитриптилин) и тра-мадол. Практический опыт показывает, что в ряде случаев целесообразна рациональная полифармакотерапия. В этом плане наиболее приемлемой представляется комбинация антиконвульсанта (габапентин или прегабалин), антидепрессанта (дулоксетин, венлафаксин или амитриптилин) и трамадола.

## Алкогольная полиневропатия

По современным данным, алкогольную полиневропатию (АПН) выявляют у 49-76% страдающих алкоголизмом (у половины этих больных - на субклиническом уровне). В клинической картине доминируют вегетативные и сенсорные нарушения (тяжелые формы заболевания с парезами и параличами в настоящее время наблюдают редко). Одно из наиболее частых проявлений алкогольной полиневропатии - болевой синдром в ногах. Спонтанные боли, дизестезии, гипералгезию и чувство жжения в ногах отмечают 70-80% больных, причем эти симптомы нередко являются первыми проявлениями алкогольной полиневропатии. Для острой и подострой стадий заболевания типичны стреляющие, жгучие и ноющие боли, для более поздних стадий - преимущественно ноющие. Интенсивность болевого синдрома снижается по мере прогрессирования заболевания.

Патогенез алкогольной полиневропатии остается недостаточно изученным. Предполагают участие двух основных факторов: токсического действия этанола и его метаболитов и недостаточного питания с дефицитом витаминов группы В (особенно тиамина). АПН относится к первичным аксонопа-тиям, но по мере прогрессирования заболевания развивается и сегментарная демиелинизация. Боли при алкогольной полиневропатии обусловлены поражением тонких чувствительных Aδ-волокон, нарушением функции ноцицепторов и развитием центральной сенситизации.

Важнейшее значение при лечении алкогольной полиневропатии имеет отказ от употребления алкоголя и назначение витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобала-мин). Бенфотиамин по сравнению с тиамином обладает лучшей резорбцией, значительно большей проницаемостью через мембрану клетки и более

длинным периодом полувыведения. Эти особенности имеют большое клиническое значение, так как благодаря им бенфотиамин в умеренных дозах оказывает существенно больший терапевтический эффект, чем тиамин в высоких дозах. Бенфотиамин назначают по 150 мг 2-3 раза в день на протяжении 2 нед, затем по 150 мг 1-2 раза в день в течение 6-12 нед. В патогенетической терапии алкогольной полиневропатии также применяют антиоксиданты (тиоктовая кислота).

Контролируемых рандомизированных исследований симптоматической терапии боли при АПН нет. Клинический опыт свидетельствует об определенной эффективности амитриптилина и карбамазепина.

## Синдром Гийена-Барре

Боли при синдроме Гийена-Барре (СГБ) (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия) развиваются у 89% пациентов. Клинически при этом заболевании выделяют два типа болей. Первый тип - ноющие боли в спине и ногах, выраженность которых коррелирует с мышечной слабостью. Боли могут локализоваться в ягодичной области, по передней и задней поверхности бедер с двух сторон. Пассивные движения в пораженных мышцах способствуют усилению боли. Второй тип - постоянные жгучие боли, сопровождающиеся парестезиями и гиперестезией. Первый тип болей, вероятно, связан с воспалением и компрессией нервных корешков, второй - с нарушением функции демиелинизированных сенсорных нервов и возникновением в них спонтанных разрядов. Тем не менее патофизиологические механизмы болей при СГБ изучены недостаточно. Существует предположение, что вследствие демиелинизации толстых (хорошо миелинизированных) и тонких (слабо миелинизированных) сенсорных волокон нарушается физиологический баланс между поступающими в задний рог ноцицептивными (по тонким волокнам) и анти-ноцицептивными (по толстым волокнам) импульсами. Эти механизмы частично объясняют низкую эффективность НПВП и опиоидов у пациентов с СГБ. Именно поэтому в лечении боли при СГБ стали использовать антиконвульсанты. На основании систематического анализа данных по лечению боли при СГБ высказано мнение, что в острой стадии болезни для купирования болей следует использовать карбамазепин или габапентин. Применение опиоидов должно быть ограничено из-за побочных эффектов, которые особенно часто возникают у больных с СГБ (вероятно, в связи с нарушением вегетативной иннервации, типичной для этого заболевания).

## БОЛЬ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДЕ

Болевые синдромы, возникающие у пациентов с ВИЧ-инфекцией/СПИДом, различны по этиологии и патогенезу. По результатам проведенных к настоящему времени исследований, приблизительно у 45% пациентов болевые синдромы связаны непосредственно с ВИЧ-инфекцией или последствиями иммунодефицита, у 15-30% - с

проводимой терапией или диагностическими процедурами, а у оставшихся 25% - не связаны с ВИЧ-инфекцией или специфической терапией.

Невропатическую боль выявляют у ВИЧ-инфицированных больных в 46% случаев, она может быть обусловлена двумя группами причин. Во-первых, боли могут быть связаны с иммунными изменениями, вызванными ВИЧ, приводящими к развитию дистальной сенсорной полиневропатии или, реже, миелопатии. Во-вторых, боли могут быть обусловлены токсическим поражением нервной системы вследствие терапии ВИЧ-инфекции специфическими антиретровирусными препаратами.
Дистальная сенсорная полиневропатия развивается у 30% пациентов с ВИЧ-инфекцией и проявляется спонтанными болями, парестезиями и дизестезией в дистальных отделах ног. Установлено, что степень тяжести полиневропатии коррелирует с титром ВИЧ в крови. Это свидетельствует о том, что адекватная антиретровирусная терапия может оказывать положительное влияние в плане лечения и профилактики болевого синдрома. Тем не менее при этом важно помнить о возможном токсическом влиянии препаратов на периферические нервы.

Для симптоматической терапии боли у больных с ВИЧ-инфекцией применяют опиоиды, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты и местные анестетики. Применение опиоидов подробно описано в специальной литературе. Из антидепрессантов чаще всего назначают амитриптилин, ими-прамин и др. (хотя их эффективность не подтверждена в клинических исследованиях). Нейролептики, такие как флуфеназин, галоперидол и др., также могут играть определенную роль в качестве адъювантных препаратов.

Карбамазепин, традиционно рассматриваемый как препарат выбора при некоторых формах невропатической боли, при ВИЧ-инфекции следует применять с осторожностью (особенно при наличии тромбоцитопении, признаков поражения спинного мозга, а также у пациентов, которым необходим тщательный мониторинг показателей крови для определения статуса заболевания). При лечении невропатической боли также применяют габапентин, ламотриджин, хотя в контролируемых исследованиях их эффективность не превышала плацебо-эффекта.

## БОЛЬ В СПИНЕ

Боль в спине - актуальная проблема медицины. Наряду с тем что боли в спине служат одной из самых частых причин обращения к врачу, многие аспекты этой проблемы остаются до сих пор малопонятными, а методов лечения, имеющих серьезную доказательную базу, очень мало.

### Эпидемиология

В течение жизни хотя бы один эпизод боли в спине переносят 70-80% населения. По данным эпидемиологических исследований, распространенность болей в нижней

части спины достигает 40-80%. У 10-20% пациентов трудоспособного возраста острая боль в спине трансформируется в хроническую. Именно эта группа больных характеризуется неблагоприятным прогнозом в плане выздоровления, причем на нее приходится 80% всех затрат здравоохранения на лечение болей в спине.

## Этиология

Выделяют три группы причин боли в спине. В большинстве случаев наблюдают так называемые неспецифические боли в спине, связанные с мышечной перегрузкой, неадекватной

физиологической позой, переохлаждением и т.д. Значительно реже боли в спине обусловлены компрессией нервного корешка (радикулопатией) или стенозом позвоночного канала (10-15%), еще реже (1-2%) - специфическими причинами (онкологическая патология, заболевания внутренних органов). Кроме того, довольно часто боли в спине могут быть обусловлены патологией суставов (дугоотростчатых суставов, крестцово-подвздош-ного сочленения).

## Клиническая картина

## Рефлекторные мышечно-тонические и миофасциальные болевые синдромы

Наиболее часто в клинической практике наблюдают рефлекторные мышечно-тонические и миофасциальные синдромы, которые, как правило, развиваются в рамках неспецифической боли в спине, но также могут присутствовать при радикулопатиях и заболеваниях внутренних органов. В развитии этого типа боли ведущую роль играет локальный мышечный гипертонус, который формируется под влиянием длительной статической нагрузки (неправильный двигательный стереотип, неудобная поза, деформации позвоночника, рефлекторное напряжение мышцы при висцеральной патологии и т.д.). Патогномоничный признак миофасциального болевого синдрома - наличие триггерных точек. Диагностические критерии миофасциального болевого синдрома следующие.

• Главные критерии (необходимо наличие всех пяти).

= Жалобы на локальную боль.

= Наличие при пальпации «тугого» тяжа в мышце.

= Наличие участка повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа.

= Характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств.

= Ограничение объема движений.

• Дополнительные критерии (необходимо наличие одного из трех).

= Воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции триггерных точек.

= Локальное вздрагивание при пальпации триггерной точки заинтересованной мышцы или при инъекции в триггерную точку (симптом «прыжка»).

= Уменьшение боли при растяжении или при инъекции в мышцу.

## Компрессионная радикулопатия

Радикулопатия чаще всего связана с компрессией или растяжением корешков спинномозговых нервов вследствие воздействия грыжи межпозвонкового диска или остеофитов. Боли обычно поверхностные, локализуются в зоне иннервации пораженного корешка. Чихание, кашель, нагрузка на позвоночник обычно усиливают боль. Чаще всего поражаются пояснично-крестцовые корешки (75%, причем в подавляющем большинстве случаев - $L_5$ и/или $S_1$), реже - шейные, исключительно редко - грудные. Представления о механизмах боли при поражении нервного корешка за последние годы значительно изменились. В настоящее время не вызывает сомнений, что выраженность болевого синдрома не коррелирует с размерами грыжи межпозвонкового диска. Во многих случаях у больного с интенсивными болями при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживают очень незначительные изменения, не менее часто наблюдают и обратную ситуацию, т.е. отсутствие или минимальную выраженность симптоматики при большой грыже межпозвонкового диска.

Выделяют несколько механизмов болей при грыжах межпозвонкового диска с радикулопатией. Помимо непосредственной механической компрессии корешка с появлением очагов эктопической патологической активности и избыточной экспрессии потенциалзависимых натриевых каналов, боли могут быть связаны с ирритацией ноцицепторов межпозвонкового диска и других смежных структур (в первую очередь задней продольной связки). Кроме того, определенную роль играет асептический воспалительный процесс, при котором медиаторы воспаления, локально воздействуя на нервные окончания в тканях, также участвуют в генерации болевых ощущений. Еще одним механизмом хронической боли является центральная сенситизация - повышенные чувствительность и активность сенсорных нейронов заднего рога. Вследствие снижения порога возбуждения этих нейронов любая неболевая периферическая стимуляция может приводить к генерированию болевых импульсов, что клинически проявляется аллодинией.

Особо следует подчеркнуть важную роль генетических, культурологических, психогенных и социальных факторов в развитии и хронизации болевого синдрома, детально описанных в специальной литературе. Все эти механизмы позволяют объяснить несоответствие интенсивности боли и выраженности структурных изменений в позвоночнике при хронических болях в спине.

## Стеноз позвоночного канала

Стеноз позвоночного канала, чаще в поясничном отделе позвоночника, может быть врожденным, но чаще всего имеет приобретенный характер и связан с формированием остеофитов по краевой поверхности дугоотростчатых суставов, протрузией межпозвонковых дисков, спондилолистезом и гипертрофией желтой связки. Сужение центральной части позвоночного канала приводит к ирритации и компрессии корешков конского хвоста. Характерно сочетание болей в положении стоя и при ходьбе. Локализуются боли в зоне дерматомов пораженных корешков. Боли уменьшаются в покое, сидя, лежа или при наклоне вперед. Ограничение разгибания туловища отмечают в 80% случаев, положительный симптом Ласега - в 75% случаев. Диагноз подтверждают с помощью компьютерной томографии (КТ) и/или МРТ.

## Фасеточный синдром

Одна из причин боли в спине - патология дугоотростчатых (фасеточных) суставов, синовиальная капсула которых богато иннервируется. Частота патологии фасеточных суставов у пациентов с болями в пояснично-крестцовой области - 15-40%. Боль, обусловленная патологией дугоотростчатых суставов, обычно имеет локальный (паравертебральный) характер, но может иррадиировать в паховую область, по задней и наружной поверхности бедра, в область копчика. Боли в поясничном отделе усиливаются при экстензии и ротации. Диагностическое значение имеет положительный эффект блокады с местными анестетиками в область пораженного дугоотростчатого сустава.

## Дисфункция крестцово-подвздошных сочленений

Дисфункцию крестцово-подвздошных сочленений выявляют у 53% пациентов с болями в спине, а в 30% случаев она является основной причиной болевого синдрома у пациентов с выявленными при МРТ грыжами межпозвонковых дисков. Боль из крестцово-подвздошного сочленения может иррадиировать в пах, в зону дерматома $S_1$. Интенсивность боли, как правило, уменьшается после ходьбы. Боли обычно интенсивнее в первой половине дня и уменьшаются к вечеру. Диагностическое значение имеет положительный эффект блокады с местными анестетиками в область крестцово-подвздошного сочленения.

## Диагностика

В первую очередь необходимо убедиться, что боль не связана с серьезной патологией (перелом позвонка, опухоли, инфекции,

заболевания внутренних органов). Настораживающими признаками считаются:

- отсутствие боли в спине в анамнезе;
- высокая интенсивность боли;

• независимость боли от положения тела и движений;

• усиление боли ночью;

• возраст моложе 20 или старше 55 лет;

• недавняя травма;

• наличие факторов риска спинальной инфекции (прием иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция и др.);

• онкологические заболевания в анамнезе;

• лихорадка и необъяснимое снижение массы тела;

• наличие общей слабости;

• тазовые нарушения;

• прогрессирующий неврологический дефицит.

Анамнез и физикальное обследование позволяют исключить вторичный характер боли в спине, однако в сомнительных случаях необходимо расширить объем исследования [лабораторные, МРТ, КТ, электромиография (ЭМГ) и др.].

Следующий этап диагностики направлен на выявление признаков компрессии нервных корешков (грыжа межпозвонкового диска, стеноз позвоночного канала). Принципиальное значение имеет тщательное неврологическое исследование (выявление симптомов расстройств чувствительности в соответствующих дерматомах, рефлексов и др.). Из дополнительных методов исследования при болях в спине проводят рентгенографию, КТ и МРТ.

• Рентгенологические проявления дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела: уменьшение высоты диска; субхондральный склероз; формирование остеофитов; кальцификация пульпозного ядра или фиброзного кольца; артроз дугоотростчатых суставов; скошенность тел позвонков; смещения позвонков.

• Признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным КТ: протрузия, кальцификация диска; вакуум-феномен; передние, задние, боковые остеофиты; центральный и латеральный стеноз позвоночного канала.

• Признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным МРТ: выбухание межпозвонкового диска; снижение интенсивности сигнала от межпозвонкового диска; складчатость фиброзного кольца, изменение сигнала от концевых пластинок; вакуум-феномен; кальцификация, стеноз позвоночного канала.

Следует еще раз подчеркнуть, что прямой связи между выраженностью дегенеративных изменений и тяжестью болевого синдрома не существует. Те или иные признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника (в том числе и грыжи межпозвонковых дисков) выявляют практически у всех лиц зрелого, тем более пожилого возраста, в том числе никогда не страдавших болями в спине. Следовательно, обнаружение рентгенологических, КТили МРТ-изменений само по себе не может быть основанием для каких-либо заключений об этиологии болевого синдрома.

## Лечение

Традиционно терапия болей в спине сводится к комплексному применению лекарственных средств и методов немедикаментозного лечения, таких как массаж, мануальная терапия, чрескожная электронейростимуляция, акупунктура, лазеротерапия и др. Из инвазивных методов применяют лекарственные блокады с местными анестетиками, глюкокортикоидами в различные мышечные точки или даже суставы. Накоплен большой практический опыт применения простых анальгетиков, НПВП, мышечных релаксантов, антидепрессантов и местных анестетиков, однако эффективность этих методов в терапии боли в спине, особенно невропатического характера, в большинстве случаев сомнительна с точки зрения принципов доказательной медицины.
Лекарственная терапия боли в спине должна быть комбинированной, учитывающей вклад ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов; иначе говоря, важнейшее значение имеет не только оценка структурных изменений в позвоночнике, но и выделение ведущих патофизиологических механизмов болей. В практическом плане целесообразно рассмотреть стратегии дифференцированной фармакотерапии в зависимости от структурных изменений, патофизиологии боли, механизмов и мишеней действия лекарственных препаратов и способов их применения.

• Стратегия лекарственной терапии в зависимости от структурных изменений.

= Необходимо уточнить, вызвана невропатическая боль преходящим сдавлением корешка и его отеком, что проявляется периодическими болями, или имеет место постоянная его компрессия. При преходящей компрессии целесообразно назначить местный анестетик (пластины с лидокаином), опиоидный анальгетик и НПВП. В случае постоянной компрессии нервного корешка наиболее эффективны лидокаиновые пластины, трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты.

= При воспалении тканей, окружающих межпозвонковый диск, и при фасеточном синдроме эффективны НПВП. В то же время при воспалении внутренних отделов межпозвонкового диска НПВП малоэффективны, так как практически не проникают из крови в эти отделы (уместно напомнить, что в межпозвонковом диске, равно как и в других хрящевых тканях, кровеносные сосуды отсутствуют). В этом случае наилучшим

выбором может быть опиоидный анальгетик, воздействующий на центральные механизмы болей. При переломах позвонков или при процессах восстановления после хирургических операций назначать НПВП нежелательно, так как они угнетают образование костной ткани.

• Стратегия лекарственной терапии с учетом патофизиологии боли. Анализ патофизиологических механизмов позволяет более точно подбирать лекарственные препараты.

= При наличии очевидного воспалительного компонента следует рекомендовать НПВП. Все НПВП делятся на две подгруппы - неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Следует помнить, что неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак и др.) обладают выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. В ряде случаев неселективные ингибиторы предпочтительнее селективных ингибиторов ввиду большей силы аналгезирующего эффекта, особенно кеторолак (кеторол), который по этому параметру значительно превосходит все другие НПВП и сопоставим с морфином. В отличие от неселективных НПВС, селективные ингибиторы ЦОГ-2 не обладают угнетающим действием на ЦОГ-1, в связи с чем частота развития и выраженность гастропатий и ряда иных побочных эффектов на фоне их приема ощутимо ниже. Это обеспечивает данным препаратам оптимальное по сравнению с неселективными средствами соотношение эффективность-безопасность. Среди селективных НПВП в России наиболее широко применяются целекок-сиб, мелоксикам и нимесулид. Согласно классификации НПВС FDA (англ. Food and Drug Administration - американская администрация по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами) только коксибы относятся к селективному классу. Целекоксиб (целебрекс*) является представителем класса коксибов. По своей эффективности он не уступает другим НПВС: выраженное облегчение боли отмечается уже через 30 мин после его приема, что сравнимо со скоростью наступления эффекта парентеральных форм НПВП. При болевом синдроме необходимо принять 400 мг целекоксиба единовременно, далее, при необходимости, через 10-12 ч еще 200 мг. Благодаря длительному действию, препарат достаточно применять 1-2 раза в день. Целебрекс можно принимать вне зависимости от приема пищи. Важно отметить, что именно прием целекоксиба (даже длительный) ассоциируется с наименьшим риском гастропатий по сравнению с любыми другими НПВП, поэтому его назначение может быть оправдано даже у больных, подверженных высокому риску развития желудочно-кишечных осложнений.

= При нейропатическом компоненте (радикулопатии) показаны антиконвульсанты [прегабалин (лирика*)], антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин), пластины с лидокаином. Есть доказательства эффективного применения одновременно целекоксиба и прегабалина при болевой форме радикулопатии. Это обусловлено тем,

что целекоксиб (целебрекс*) эффективно устраняет ноци-цептивный компонент боли (воспаление), а прегабалин (лирика*) - нейропатический компонент (центральную сенситизацию).

= При локальном мышечном гипертонусе эффективны миорелаксанты, при миофасциальном болевом синдроме - локальные инъекции местных анестетиков в триггерные точки.

= При постоянной активации NMDA-рецепторов нарушается опосредованное ГАМК-ингибирование. Следовательно, препараты ГАМК-эргического действия потенциально могут быть эффективными для купирования болей. Среди антиконвульсантов к таким средствам относят топирамат и отчасти габапентин. В эту группу можно включить и баклофен, обладающий ГАМК-эргическим действием на спинальном уровне.

• Стратегия лекарственной терапии с учетом механизмов действия препаратов.

= НПВП (кеторолак, целекоксиб и др.) и опиоиды более эффективны при периферических поражениях, так как первые воздействуют на каскад провоспалительных реакций, а вторые способны уменьшать выброс субстанции Р.

= Как уже упоминалось, в случае вовлечения в процесс нервных структур за пределами зоны непосредственного поражения могут быть полезны антиконвульсанты. Опиоиды наиболее активно действуют в области задних рогов спинного мозга, но следует помнить, что возможно развитие толерантности, опосредованной активацией NMDA-рецепторов. Для предотвращения развития толерантности к опиоидам можно использовать трициклические антидепрессанты в малых дозах, которые частично блокируют NMDA-рецепторы.

= Агонисты ГАМК-рецепторов можно рекомендовать при повышенной тревожности и нарушениях сна (бензоди-азепины, золпидем). Депрессия и тревога - постоянные спутники хронической боли, для их купирования можно использовать антидепрессанты (лучшим профилем безопасности обладают сертралин, эсциталопрам, венла-факсин).

• Стратегия лекарственной терапии с учетом разных способов введения препаратов.

= Большинство препаратов для лечения боли назначают перорально. Впрочем, это часто связано с риском системных побочных эффектов, в том числе и со стороны ЦНС. В этом плане преимуществом обладают препараты, применяемые местно (например, пластины с лидокаи-ном). Другой перспективный метод - использование трансдермальных систем с опиоидным анальгетиком (в частности, с фентанилом), обеспечивающих медленное поступление препарата на протяжении длительного времени. Внутримышечное и внутривенное введение лекарств обычно рекомендуют больным, находящимся в стационаре.

В заключение следует отметить, что в настоящее время главный принцип лекарственной терапии боли в спине - рациональная полифармакотерапия. Купировать боли с помощью только одного препарата удается далеко не во всех случаях. При назначении лекарственных препаратов важно соблюдать баланс между их эффективностью и риском нежелательных эффектов, а при комбинированной терапии - учитывать возможность их взаимодействия.

## КОМПЛЕКСНЫЙ РЕГИОНАРНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Под термином «комплексный регионарный болевой синдром» (КРБС) подразумевают синдром, проявляющийся выраженной хронической болью в конечности в сочетании с локальными вегетативными расстройствами и трофическими нарушениями, возникающий, как правило, после различных периферических травм. Клиническая картина КРБС знакома практически каждому врачу, но в то же время вопросы терминологии, классификации, патогенеза и лечения этого синдрома во многом остаются дискуссионными.

### Классификация

Выделяют два типа КРБС. При повреждениях, не сопровождающихся поражением периферических нервов, формируется КРБС типа 1. КРБС типа 2 диагностируют при развитии синдрома после поражения периферического нерва и рассматривают как вариант невропатической боли.

### Этиология и патогенез

Причинами КРБС типа 1 могут быть травмы мягких тканей конечности, переломы, вывихи, растяжения, фасцииты, бурситы, лигаментиты, тромбозы вен и артерий, васкулиты, герпетическая инфекция. КРБС типа 2 развивается при поражении нервов вследствие сдавления, при туннельных синдромах, радикулопатиях, плексопатиях и др. Патогенез КРБС недостаточно изучен. В происхождении КРБС типа 2 обсуждают возможную роль аберрантной регенерации между афферентными (сенсорными) и эфферентными (вегетативными) волокнами. Постулируют, что длительная боль может фиксироваться в памяти, обусловливая более высокую чувствительность к повторным болевым стимулам. Существует точка зрения, что участки повреждения нерва становятся эктопическими пейсме-керами с резко увеличенным количеством α-адренорецепторов, которые возбуждаются спонтанно и при действии циркулирующего или освобождающегося из симпатических окончаний норадреналина. Согласно другой концепции, при КРБС особое значение имеет активация спинальных нейронов широкого диапазона, участвующих в передаче ноцицептивной информации. Полагают, что после травмы происходит интенсивное возбуждение этих нейронов, приводящее к их сенситизации. В дальнейшем даже

слабые афферентные стимулы, действуя на эти нейроны, вызывают мощный ноцицептивный поток.

## Клиническая картина

Среди больных преобладают женщины (4:1). Заболевание может возникать практически в любом возрасте (от 4 до 80 лет). КРБС на нижних конечностях отмечают в 58%, на верхних – в 42% случаев. Вовлечение нескольких зон наблюдают у 69% больных. Описаны случаи КРБС на лице.

Клинические проявления КРБС всех типов идентичны и складываются из трех групп симптомов: болей, вегетативных вазо- и судомоторных нарушений, дистрофических изменений кожи, подкожной клетчатки, мышц, связок, костей.

• Для КРБС типичны спонтанные интенсивные жгучие, колющие, пульсирующие боли. Весьма характерен феномен аллодинии. Как правило, зона боли выходит за рамки иннервации какого-либо нерва. Часто интенсивность боли намного превышает тяжесть повреждения. Усиление боли отмечают при эмоциональном стрессе, движении.

• Вегетативные нарушения при КРБС включают вазо- и судомоторные расстройства. К первым относят отек, выраженность которого может варьировать, а также нарушения периферического кровообращения (вазоконстрикторные и вазодилатационные реакции) и кожной температуры, изменения цвета кожи. Судомоторные расстройства проявляются симптомами локального повышенного (гипергидроз) или сниженного (гипогидроз) потоотделения.

• Дистрофические изменения при КРБС могут охватывать практически все ткани конечности. Отмечают снижение эластичности кожи, гиперкератоз, изменения волосяного покрова (локальный гипертрихоз) и роста ногтей, атрофию подкожной клетчатки и мышц, мышечные контрактуры, тугоподвижность суставов. Характерны для КРБС деминерализация костей и развитие остеопороза.

КРБС типа 1 характеризуется постоянной болью в определенной части конечности после травмы, не воздействующей на крупные нервные стволы. Боль обычно наблюдают в дистальном отделе конечности, прилежащем к травмированной области, а также в колене и бедре, в I-II пальце кисти или стопы. Жгучие постоянные боли, как правило, возникают через несколько недель после первоначальной травмы, усиливаются при движениях, кожной стимуляции и стрессе. КРБС типа 2 сопровождается жгучей болью, аллодинией и гиперпатией в соответствующей руке или стопе. Обычно боли возникают сразу после ранения нерва, но могут проявиться и спустя несколько месяцев после травмы. Вначале спонтанные боли локализуются в зоне иннервации поврежденного нерва, а затем могут охватывать и более обширные зоны.

## Дополнительные исследования

С помощью термографии можно выявить изменения кожной температуры на пораженной конечности, отражающие периферические вазо- и судомоторные нарушения. Рентгенологическое исследование костей обязательно для всех больных с КРБС. На ранних этапах болезни обнаруживают пятнистый околосуставной остеопороз, по мере прогрессирования заболевания он становится диффузным.

## Лечение

Терапия при КРБС направлена на устранение болей, нормализацию вегетативных симпатических функций. Важное значение имеет и лечение фонового заболевания или нарушения, вызвавшего КРБС.

Для устранения боли используют повторные регионарные блокады симпатических ганглиев местными анестетиками. При устранении боли нормализуются и вегетативные функции. Используют различные местные анестетики (например, мази, кремы и пластины с лидокаином). Хорошим эффектом обладают аппликации диметилсульфоксида, оказывающего обезболивающий эффект. Более выраженный анальгетический эффект достигается при аппликации диметилсульфоксида с прокаином (новокаин*). Традиционно для уменьшения боли используют иглорефлексотерапию, чрескожную электронейростимуля-цию, ультразвуковую терапию и другие виды физиотерапии. Эффективна гипербарическая оксигенация. Хорошие результаты получают при назначении преднизолона (100-120 мг/сут) на протяжении 2 нед. Для уменьшения симпатической гиперактивности применяют β-адреноблокатор [пропранолол (анаприлин*) в дозе 80 мг/сут)]. Также применяют блокаторы кальциевых каналов (нифедипин в дозе 30-90 мг/сут), препараты, улучшающие венозный отток (троксерутин, трибенозид). С учетом патогенетической роли центральных механизмов боли рекомендуют назначение психотропных препаратов (антидепрессантов, антиконвульсантов - габапентина, прегабалина) и психотерапии. Для лечения и профилактики остеопороза применяют бисфосфонаты.
В заключение следует отметить, что КРБС остается недостаточно изученным синдромом и эффективность применяемых методов лечения еще предстоит изучить в тщательных контролируемых исследованиях, соответствующих принципам доказательной медицины.

## ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ

После перенесенной ветряной оспы вирус *Herpes zoster* остается в организме в латентном состоянии, локализуясь преимущественно в сенсорных ганглиях спинномозговых нервов и тройничного нерва. При реактивации вирус вызывает образование характерной везикулярной сыпи и появление боли в зоне иннервации соответствующего нервного корешка. У 50% больных сыпь локализуется на туловище,

у 20% - на голове, у 15% - на руках, у 15% - на ногах. Через несколько дней сыпь трансформируется в пустулезную, затем образует корочки и к концу 3-4-й недели исчезает. Тем не менее у многих пациентов после исчезновения сыпи в зоне пораженного дерматома на протяжении нескольких месяцев и даже лет сохраняются сильные боли. Это патологическое состояние называют постгерпетической невралгией (ПГН). Особенно часто герпетическая невралгия развивается у больных в возрасте старше 60 лет (50%). Боли связаны с воспалительными изменениями ганглиев задних корешков спинного мозга и периферических нервов (ведущие патофизиологические механизмы - эктопическая активность, экспрессия натриевых каналов на мембранах нервных клеток, а также центральная сенситизация).

У пациентов с постгерпетической невралгией возможны три типа боли: постоянная, глубокая, тупая, давящая или жгучая; спонтанная, периодическая, колющая или стреляющая («удар током») и аллодиническая (острая, поверхностная, жгучая, обычно возникающая при легком прикосновении).

У большинства пациентов боль, связанная с постгерпетической невралгией, уменьшается в течение 1-го года. Тем не менее у части больных она может сохраняться годами и даже в течение всей оставшейся жизни. Постгерпетическая невралгия оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни и функциональный статус пациентов, у которых могут развиваться аффективные расстройства в виде тревожности, депрессии, а также нарушения социальной активности, сна, аппетита. Учет всех этих факторов очень важен в терапии больных с ПГН.
В плане терапии важную роль играет своевременное лечение герпеса в остром периоде с помощью противовирусных средств (ацикловир, фамцикловир и валацикловир). Исследования показали, что все три упомянутых препарата уменьшают боль, связанную с опоясывающим герпесом, и риск развития постгерпетической невралгии. Для симптоматической терапии боли, ассоциированной с постгерпетической невралгией, используют антидепрессанты, местные анестетики и антиконвульсанты.

• Чаще всего применяют трициклические антидепрессанты (амитриптилин в дозе до 150 мг/сут). С учетом преимущественно пожилого возраста пациентов с постгерпетической невралгией при назначении трициклических антидепрессантов важно строго учитывать их побочные эффекты.

• В нескольких рандомизированных исследованиях продемонстрирована эффективность лидокаиновых пластин. Трансдермальное поступление местного анестетика непосредственно в область локализации боли позволяет эффективно купировать болевой синдром. Другой местный препарат - капсаицин - в настоящее время используют редко, так как в начале лечения он обычно усиливает боль за счет

активации ноцицептивных Aδ- и C-волокон (обезболивание возникает позже за счет десенситизации ноцицепторов в периферических терминалях чувствительных нервов).

• Из антиконвульсантов в лечении ПГН наиболее эффективными оказались габапентин и прегабалин. Габапентин назначают в дозе 300 мг в 1-й день, 600 мг (в 2 приема) на 2-й день, 900 мг (в 3 приема) на 3-й день. При необходимости дозу повышают до 1800-3600 мг/сут (в 3 приема). Рекомендуемая доза прегабалина составляет от 75 до 150 мг 2 раза в день или от 50 до 100 мг 3 раза в день (150300 мг/сут). При отсутствии удовлетворительного эффекта через 2-4 нед лечения дозу повышают до 600 мг/сут.

## ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ

Болевые синдромы в области лица представляют сложную проблему в практике невролога. Для их успешной диагностики и лечения важное значение имеют особенности клинических проявлений и четкое представление о патофизиологических механизмах, необходимые для определения той или иной терапевтической тактики. Весьма актуальны и практически значимы для невролога и современные подходы к классификации этих болевых синдромов, отраженные, в частности, в последней версии классификации Международного общества головной боли (МОГБ). Вместе с тем в ряде случаев в описательных характеристиках тех или иных форм лицевых болей уместно использование их определений из классификации Международной ассоциации изучения боли (МАИБ, 1994), которые в классификации МОГБ либо отсутствуют, либо представлены слишком кратко. С учетом того что во многих случаях боли непосредственно в области лица сопровождаются болевыми проявлениями в других частях головы, вполне оправдано использование термина «прозокраниалгии».

### Невралгия тройничного нерва

Невралгия тройничного нерва (синонимы: тригеминальная невралгия, болевой тик, болезнь Фозерджилла) - хроническое заболевание, протекающее с ремиссиями и обострениями, характеризующееся приступами чрезвычайно интенсивной, стреляющей боли в зонах иннервации II, III или, крайне редко, I ветви тройничного нерва.

Традиционно выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую) невралгию тройничного нерва. Симптоматическая невралгия развивается как одно из проявлений других заболеваний ЦНС (рассеянный склероз, глиома ствола мозга, опухоли мостомозжечковой области, стволовой инсульт и др.). В настоящее время установлено, что первичная невралгия тройничного нерва в подавляющем большинстве случаев связана с компрессией корешка тройничного нерва в области его вхождения в ствол мозга. Обычно сдавление обусловлено патологически извитой петлей верхней мозжечковой артерии (свыше 80% случаев). Поэтому, если пациенту была проведена нейрохирургическая операция, в ходе которой обнаружили компрессию корешка нерва патологически извитым

кровеносным сосудом, следует диагностировать вторичную невралгию. Однако подавляющее большинство пациентов не подвергаются хирургическому вмешательству. В таких случаях хотя и предполагают компрессионную этиологию невралгии тройничного нерва, все же при ее обозначении используют термин «первичная» (классическая, идиопатическая), а термин «вторичная невралгия тройничного нерва» применяют у пациентов с выявленными при нейровизуализации (или при нейрохирургической операции) патологическими процессами, отличными от сосудистой компрессии (опухоли, демиелинизация и др.).

## Патогенез

Механизм развития невралгии тройничного нерва (а также языкоглоточной невралгии) объясняют с позиций теории «воротного контроля боли» Мелзака и Уолла (1965). Теория «воротного контроля боли» предполагает, что быстропроводящие (антиноцицептивные), хорошо миелинизированные волокна типа А и немиелинизированные (ноцицептивные) волокна С находятся в конкурентных отношениях, причем в норме поток импульсов по волокнам проприоцептивной чувствительности преобладает. При невралгиях V и IX пар черепных нервов (ЧН), обусловленных компрессий их корешков при входе в ствол мозга, происходит демиелинизация волокон А с появлением на демиелинизированных участках множества дополнительных вольтаж-зависимых натриевых каналов, а также образование контактов этих участков с волокнами типа С. Все это приводит к формированию продленной и высокоамплитудной активности патологически измененных волокон А, что проявляется болевыми пароксизмами в области лица и полости рта.

## Эпидемиология

Типичная невралгия тройничного нерва дебютирует на 5-м десятилетии жизни. Чаще болеют женщины (5 на 100 000 населения; мужчины - 2,7 на 100 000). Невралгия тройничного нерва чаще возникает справа (70%), слева - (28%), в редких случаях может быть двусторонней (2%).

## Клиническая картина и диагностика

Развернутый приступ классической невралгии тройничного нерва характеризуется типичной клинической картиной и обычно не представляет трудностей для диагностики. Наиболее характерны следующие особенности болевого синдрома.

• Боль пароксизмального, чрезвычайно жестокого, стреляющего характера в лице, сравниваемая пациентами с разрядами электрического тока.

• Продолжительность болевого пароксизма никогда не превышает 2 мин (обычно 10-15 с).

• Между двумя отдельными приступами есть «светлый» промежуток (рефрактерный период), продолжительность которого зависит от выраженности обострения.

• Боли в период обострения имеют определенную, существенно не меняющуюся на протяжении многих лет заболевания локализацию в пределах зон иннервации тройничного нерва.

• Болевой приступ всегда имеет определенную направленность - боль исходит из одного участка лица и достигает другого.

• Наличие триггерных (курковых) зон, т.е. участков на коже лица и в полости рта, слабое раздражение которых вызывает типичный пароксизм. Наиболее частое расположение триггерных зон - носогубный треугольник и альвеолярный отросток.

• Наличие триггерных факторов - действий или условий, при которых возникают типичные болевые приступы. Чаще всего такими факторами служат умывание, чистка зубов, жевание, разговор.

• Типичное поведение во время приступа. Как правило, больные не плачут, не кричат, не двигаются, а замирают в той позе, в которой их застиг приступ. Иногда пациенты растирают зону боли или совершают чмокающие движения.

• На высоте болевого приступа иногда возникают подергивания мимических или жевательных мышц (в настоящее время вследствие применения для лечения невралгии тройничного нерва антиконвульсантов этот признак наблюдают редко).

• Отсутствие сенсорного дефекта (выпадения поверхностной чувствительности) в зоне болевых приступов. Этот признак не обязателен, так как после нервэкзереза, ретрогассеральной терморизотомии или этаноловых блокад в местах выхода нерва на лице в течение длительного времени остается гипестезия.

У ряда больных с течением времени развивается вторичный мышечно-фасциальный прозопалгический синдром. При многолетнем течении заболевания возможно развитие неврал-го-невритической стадии (дистрофической), при которой появляются умеренная атрофия жевательных мышц и снижение чувствительности на пораженной половине лица.
Симптоматическая невралгия тройничного нерва по клиническим проявлениям не отличается от классической идиопатической невралгии, на симптоматический характер которой могут указывать постепенно нарастающий сенсорный дефицит в зоне иннервации соответствующей ветви, отсутствие рефрактерного периода после болевого пароксизма в начале заболевания, а также появление других очаговых симптомов поражения ствола мозга или смежных ЧН (нистагм, атаксия, снижение слуха). Одна из самых частых причин симптоматической невралгии тройничного нерва - рассеянный склероз. Особенно подозрительны на рассеянный склероз

возникновение невралгии тройничного нерва у пациента молодого возраста, а также изменения стороны невралгии.

Невралгии отдельных ветвей тройничного нерва

**Назоцилиарную невралгию** (невралгию Шарлена) наблюдают относительно редко. Проявляется колющей болью с иррадиацией в центральную область лба при прикосновении к наружной поверхности ноздри.

**Супраорбитальная невралгия.** Заболевание наблюдают столь же редко, как и назоцилиарную невралгию. Характеризуется пароксизмальной или постоянной болью в области супраорбитальной вырезки и медиальной части лба, т.е. в зоне иннервации супраорбитального нерва. При пальпации определяют болезненность в области супраорбитальной вырезки.

**Невралгия (невропатия) инфраорбитального нерва** обычно бывает симптоматической и обусловлена воспалительными процессами в гайморовой пазухе или поражением нерва при сложных стоматологических манипуляциях. Боли обычно незначительной интенсивности, преобладает чувство онемения слизистой оболочки верхней челюсти и подглазничной области.

**Невралгия язычного нерва** может развиться при длительном раздражении языка протезом, острым краем зуба и т.п. Умеренные боли в половине языка носят постоянный характер и временами усиливаются при еде, разговоре, резких мимических движениях.

**Невралгия (невропатия) нижнего альвеолярного нерва** возникает при травмах и воспалительных заболеваниях нижней челюсти, при выхождении пломбировочного материала за верхушку зуба, при одномоментном удалении нескольких зубов. Характеризуется умеренной постоянной болью в зубах нижней челюсти, в области подбородка и нижней губы. В отдельных случаях наблюдают невропатию концевой ветви нижнего альвеолярного нерва - подбородочного нерва. Она проявляется гипестезией или парестезиями в области подбородка и нижней губы.

**Невропатия щечного нерва** обычно сочетается с невропатией нижнего альвеолярного нерва. Болевой синдром отсутствует, типична гипестезия слизистой оболочки щеки, а также кожи соответствующего угла рта.

Термином **«тик-невралгия»** обозначают сочетание периодической мигренозной невралгии и невралгии I ветви тройничного нерва.

## Синдром Ханта

При герпетической инфекции, помимо тройничного нерва, также могут поражаться III, IV и/или VI пары ЧН, а при инфекционном поражении коленчатого ганглия возможно нарушение функции лицевого и/или преддверно-улиткового нерва.

• Синдром Ханта-1 (невралгия коленчатого узла, синдром коленчатого узла, *Herpes zoster oticus, Zoster oticus)* - одна из форм опоясывающего герпеса, протекающая с поражением коленчатого узла. В остром периоде высыпания локализуются в наружном слуховом проходе, на ушной раковине, мягком нёбе, нёбных миндалинах. Клиническая картина постгерпетической невралгии коленчатого узла складывается из односторонней постоянной или периодической боли в области уха, ипсилатеральной половине лица, наружном слуховом проходе, нарушения вкуса на передних $^2/_3$ языка, умеренного периферического пареза мимических мышц.

• Синдром Ханта-2 обусловлен поражением сенсорных узлов нескольких ЧН - преддверно-улиткового, языкоглоточного, блуждающего, а также 2-го и 3-го шейных спинномозговых нервов. Герпетические высыпания появляются в наружном слуховом проходе, на передних $^2/_3$ языка, волосистой части головы. Боли в задней части полости рта иррадиируют в ухо, затылок, шею и сопровождаются расстройством слюноотделения, горизонтальным нистагмом, головокружением.

## Синдром Толосы-Ханта

Синдром Толосы-Ханта возникает внезапно и характеризуется периодическими болями в области глазницы, ее отеком, а также поражением одного или нескольких ЧН (III, IV и/или VI), обычно проходящими самостоятельно. В части случаев заболевание протекает с чередованием ремиссий и обострений. У некоторых пациентов наблюдают нарушение симпатической иннервации зрачка.

Поражение ЧН совпадает по времени с появлением боли или возникает в течение 2 нед после нее. Причиной синдрома Толосы-Ханта является разрастание гранулематозной ткани в кавернозном синусе, верхней глазничной щели или полости орбиты. Болезненная офтальмоплегия также возможна при опухолевых поражениях в области верхней глазничной щели.

## Невралгия языкоглоточного нерва

Классическая невралгия языкоглоточного нерва по клиническим проявлениям напоминает невралгию тройничного нерва (что нередко становится причиной диагностических ошибок), однако развивается существенно реже, чем последняя (0,5 случая на 100 000 населения). Заболевание протекает в виде болевых пароксизмов, начинающихся в области корня языка или миндалины и распространяющихся на нёбную занавеску, глотку, ухо. Боли иногда иррадиируют в угол нижней челюсти, глаз, шею. Приступы, как правило, кратковременны (1-3 мин), провоцируются движениями языка, особенно при громком разговоре, приемом горячей или холодной пищи, раздражением корня языка или миндалины (триггерные зоны). Боли всегда односторонние. Во время приступа больные жалуются на сухость в горле, а после приступа появляется гиперсаливация. Количество слюны на стороне боли всегда

снижено, даже в период саливации (по сравнению со здоровой стороной). Слюна на стороне боли более вязкая, удельный вес ее повышается за счет увеличения содержания слизи.
В отдельных случаях во время приступа у больных развиваются пресинкопальные или синкопальные состояния [кратковременная дурнота, головокружение, снижение артериального давления (АД), потеря сознания]. Вероятно, развитие этих состояний связано с раздражением *n. depressor* (ветвь IX пары ЧН), вследствие чего наступает угнетение сосудодвигательного центра и падение АД.

При объективном обследовании больных с невралгией языкоглоточного нерва каких-либо изменений обычно не выявляют. Только в небольшой части случаев отмечают болезненность при пальпации области угла нижней челюсти и отдельных участков наружного слухового прохода (преимущественно во время приступа), снижение глоточного рефлекса, снижение подвижности мягкого нёба, извращение вкусовой чувствительности на задней трети языка (все вкусовые раздражения воспринимаются как горькие).

Заболевание, как и невралгия тройничного нерва, протекает с обострениями и ремиссиями. После нескольких приступов отмечают ремиссии различной продолжительности, иногда до 1 года. Тем не менее, как правило, приступы постепенно учащаются, увеличивается и интенсивность болевого синдрома. В дальнейшем могут появиться постоянные боли, усиливающиеся под влиянием различных факторов (например, при глотании). У отдельных больных могут появляться симптомы выпадения, соответствующие иннервации языкоглоточного нерва (невритическая стадия невралгии языкоглоточного нерва) - гипестезия в задней трети языка, области миндалины, нёбной занавески и верхней части глотки, нарушение вкуса на корне языка, снижение слюноотделения (за счет околоушной слюнной железы).

Классическая невралгия языкоглоточного нерва, как и невралгия тройничного нерва, чаще всего обусловлена компрессией нерва ветвью сосуда в области продолговатого мозга. Симптоматическая невралгия языкоглоточного нерва отличается от классической частым наличием постоянной ноющей боли в межприступном периоде, а также прогрессирующего нарушения чувствительности в зоне иннервации языкоглоточного нерва. Наиболее частые причины симптоматической невралгии языкоглоточного нерва - внутричерепные опухоли, сосудистые мальформации, объемные процессы в области шиловидного отростка.

## Невралгия барабанного сплетения

Невралгия барабанного сплетения (синдром Рейхерта) проявляется симптомокомплексом, сходным с поражением коленчатого узла (хотя барабанный нерв является ветвью языко-

глоточного). Это редкая форма лицевой боли, этиология и патогенез которой до настоящего времени остаются невыясненными. Высказывают предположения о роли инфекции и сосудистых факторов. Типичны острые стреляющие боли в области наружного слухового прохода, появляющиеся приступообразно и постепенно стихающие. Боли возникают без видимых внешних причин. В начале заболевания частота приступов не превышает 5-6 раз в день. Заболевание протекает с обострениями, которые продолжаются несколько месяцев, а затем сменяются ремиссиями (продолжительностью также несколько месяцев). У некоторых больных развитию заболевания могут предшествовать неприятные ощущения в области наружного слухового прохода, которые иногда распространяются на все лицо. Объективных признаков при обследовании обычно не обнаруживают, лишь в части случаев отмечают болезненность при пальпации слухового прохода.

## Невралгия промежуточного нерва

Невралгия промежуточного нерва - редкое расстройство, характеризующееся короткими пароксизмами боли в глубине ушного прохода. Основные диагностические критерии - периодически возникающие пароксизмы боли в глубине ушного прохода продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут преимущественно на задней стенке ушного прохода, где имеется триггерная зона. Иногда боль может сопровождаться нарушениями слезо-, слюноотделения и/или нарушениями вкуса, часто обнаруживается связь с *Herpes zoster*.

## Невралгия верхнего нерва гортани

Невралгия верхнего нерва гортани - достаточно редкое расстройство, проявляющееся интенсивной болью (пароксизмы боли продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут) в области латеральной стенки глотки, подчелюстной области и ниже уха, провоцируемой глотательными движениями, громким разговором или поворотами головы. Триггерная зона располагается на латеральной стенке глотки над мембраной щитовидной железы. При идиопатической форме боль не связана с другими причинами.

## Синдром Фрея

Синдром Фрея (невропатия ушно-височного нерва, ушно-височный гипергидроз) - редкое заболевание, проявляющееся незначительными непостоянными болями в околоушной области, а также гипергидрозом и гиперемией кожи в околоушной области при еде. Обычно причиной заболевания служит травма или оперативное вмешательство в этой зоне.

## Скелетно-мышечные прозокраниалгии

Скелетно-мышечные прозокраниалгии чаще всего связаны с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и миофасци-альным болевым синдромом.

Впервые термин «болевой дисфункциональный синдром височно-нижнечелюстного сустава» ввел Шварц (1955), описавший главные его проявления - нарушение координации жевательных мышц, болезненный спазм жевательной мускулатуры, ограничение движений нижней челюсти. Впоследствии Ласкин (1969) предложил другой термин - «миофасциальный болевой дисфункциональный синдром лица» с выделением четырех основных признаков: боль в лице, болезненность при исследовании жевательных мышц, ограничение открывания рта, щелчки при движениях в височно-челюстном суставе. В развитии синдрома выделяют два периода - дисфункции и болезненного спазма жевательной мускулатуры. При этом начало того или иного периода зависит от различных факторов, действующих на жевательную мускулатуру, из которых основными считают психоэмоциональные нарушения, приводящие к рефлекторному спазму жевательных мышц. При спазме мышц возникают болезненные участки - курковые (триггерные) зоны, из которых боль иррадиирует в соседние области лица и шеи.

Характерными диагностическими признаками миофасци-ального болевого синдрома лица в настоящее время считают боли в жевательных мышцах, усиливающиеся при движениях нижней челюсти, ограничение ее подвижности (открывание рта до 15-25 мм между резцами вместо 46-56 мм в норме), щелчки и крепитация в суставе, S-образное отклонение нижней челюсти в сторону или вперед при открывании рта, боль при пальпации мышц, поднимающих нижнюю челюсть. При пальпации жевательной мускулатуры обнаруживают болезненные уплотнения (мышечные триггерные пункты). Растяжение или сдавливание этих участков вызывает появление боли, распространяющейся на соседние зоны лица, головы, шеи (так называемый болевой паттерн мышцы). Болевой паттерн соответствует не невральной иннервации, а определенной части склеротома.
Развитие миофасциального болевого дисфункционального синдрома связывают с длительным напряжением жевательных мышц без их последующей релаксации. Вначале в мышце возникает остаточное напряжение, затем в межклеточном пространстве формируются локальные уплотнения вследствие трансформации межклеточной жидкости в миогеллоидные узелки. Эти узелки и служат источником патологической импульсации. Наиболее часто мышечные триггерные пункты образуются в крыловидных мышцах.

Выявлено, что скелетно-мышечные прозопалгии чаще возникают у людей среднего возраста с асимметричной адентией, а также с некоторыми поведенческими привычками (сжимание челюстей в стрессовых ситуациях, поддержка подбородка рукой, выдвижение нижней челюсти в сторону или вперед). Рентгенологические изменения при этом могут отсутствовать. Во многих случаях ведущее значение в формировании заболевания имеют психологические причины (депрессия, ипохондрия, неврозы).

## Цервикопрозокраниалгии

**Шейно-язычный синдром** проявляется болями в затылочной или верхнешейной области, возникающими при резком повороте головы и сопровождающимися неприятными ощущениями в половине языка (дизестезии, чувство онемения и боли). Боли в языке носят отраженный характер и обусловлены патологией шейного отдела позвоночника, чаще всего подвывихом атланто-окципитального сочленения. Развитие этого синдрома связано с тем, что проприоцептивные волокна от языка входят в спинной мозг в составе второго дорсального шейного корешка и имеют связи с язычным и подъязычным нервами. Этот факт и объясняет появление неприятных ощущений в языке при компрессии $C_2$ (которую нередко наблюдают при подвывихе атлантоаксиального сочленения).

**Синдром шиловидного отростка** выражается болями слабой или умеренной интенсивности в задней части полости рта, возникающими при глотании, опускании нижней челюсти, повороте головы в сторону и пальпации проекции области шилоподъязычной связки. Синдром обусловлен кальцифика-цией шилоподъязычной связки, но может также развиться при травме шеи или нижней челюсти. Чтобы предохраниться от приступов, больные стараются держать голову выпрямленной, с несколько приподнятым подбородком (отсюда одно из названий заболевания - синдром «орла»).

## Центральные лицевые боли

К центральным лицевым болям относят болезненную анестезию *(anaesthesia dolorosa)* и центральную боль после инсульта.

• Болезненная анестезия лица проявляется жгучими, перманентными болями, гиперпатией в зоне иннервации тройничного нерва, возникающими обычно после нервэкзереза периферических ветвей V пары ЧН или термокоагуляции полулунного узла.

• Центральная лицевая боль после инсульта чаще всего сочетается с гемидизестезией на противоположной стороне тела.

## Глоссалгия

Частота заболевания в популяции составляет 0,7-2,6%, причем в 85% случаев оно развивается у женщин в менопаузе. Нередко сочетается с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неприятные ощущения могут ограничиваться только передними $^2/_3$ языка или распространяться на передние отделы твердого нёба, слизистую оболочку нижней губы. Характерны симптомы «зеркала» (ежедневное рассматривание языка в зеркало для обнаружения каких-либо изменений), «пищевой доминанты» (боли уменьшаются или прекращаются во время еды), нарушение слюноотделения (обычно ксеростомия), изменения вкуса (горечь или металлический

привкус), психологические проблемы (раздражительность, страх, депрессия). Заболевание отличается длительным течением.

## Психогенные лицевые боли

Психогенные лицевые боли в практике врача-невролога наблюдают достаточно часто, обычно в рамках депрессивного синдрома или неврозов (истерии).

• Галлюциногенные боли сопровождают психические заболевания, такие как шизофрения, маниакально-депрессивный психоз. Отличаются сложностью и труднодоступностью понимания вербальных характеристик и ярко выраженным сенестопатическим компонентом («змеи пожирают мозг», «черви продвигаются по челюсти» и т.п.).
• Истерические лицевые боли обычно симметричные, часто сочетаются с головными болями, их интенсивность варьирует в течение дня. Пациенты характеризуют их как «ужасные, нестерпимые», но при этом они мало отражаются на повседневной активности.

• Лицевые боли при депрессиях чаще двусторонние, обычно сочетаются с головными болями, часто отмечают сенсо-патии, выражаемые простыми вербальными характеристиками. Сочетаются с основными симптомами депрессии (двигательная заторможенность, брадифрения, мимические маркёры депрессии, такие как опущенные углы рта, складка Вергаута и др.).

## Атипичные лицевые боли

Боли, не укладывающиеся в описание неврогенных, вегетативных, скелетно-мышечных прозопалгий, относят к атипичным лицевым болям. Как правило, их атипичность связана с одновременным присутствием признаков, характерных для нескольких видов болевых синдромов, однако при этом обычно доминирует психопатологический компонент.

К одному из вариантов атипичной лицевой боли относят персистирующую идиопатическую лицевую боль. Боль может быть спровоцирована хирургическим вмешательством на лице, травмой лица, зубов или десен, однако ее постоянство не удается объяснить ни одной локальной причиной. Боли не соответствуют диагностическим критериям ни одной из описанных форм краниальных невралгий и не связаны с какой-либо другой патологией. Вначале боли возникают в ограниченной области на одной половине лица, например в области носогубной складки или одной стороны подбородка. В части случаев пациенты вообще не могут точно локализовать свои ощущения. В зоне боли каких-либо расстройств чувствительности или других органических нарушений не выявляют. Дополнительные методы исследования не обнаруживают какой-либо клинически значимой патологии.

Другая форма атипичной лицевой боли - атипичная одон-талгия. Этот термин используют для обозначения продолжительной боли в зубах или ложе после удаления зуба при отсутствии какой-либо объективной патологии. Данный синдром близок к так называемой дентальной плексалгии. Среди больных преобладают женщины климактерического возраста (9:1). Типичны постоянные боли жгучего характера в области зубов и десен, часто с реперкуссией на противоположную сторону. Объективные признаки стоматологических или неврологических расстройств обычно отсутствуют, хотя у некоторых пациентов синдром развивается после стоматологических манипуляций (одномоментное удаление нескольких зубов или выхождение пломбировочного материала за верхушку зуба). В части случаев наблюдают уменьшение болей во время приема пищи и усиление - под влиянием эмоций, неблагоприятных метеорологических факторов и переохлаждения.

При поражении верхнего зубного сплетения боли могут иррадиировать по ходу II ветви тройничного нерва и сопровождаться вегетативными симптомами, возникающими, вероятно, в результате связей сплетения с вегетативными ганглиями (кры-лонёбным узлом и верхним шейным симпатическим узлом). Как правило, болезненности в точках выхода ветвей тройничного нерва и выраженных нарушений чувствительности в зонах иннервации его II и III ветвей нет.

Двусторонняя дентальная плексалгия развивается почти исключительно у женщин в возрасте после 40 лет, отличается длительным течением. Жгучие боли обычно появляются на одной стороне, но вскоре возникают и на противоположной. Почти у всех пациентов боли с обеих сторон появляются в течение 1 года. Возможно и одновременное развитие двусторонних болей. Как и при односторонних дентальных плексалгиях, верхнее зубное сплетение поражается в 2 раза чаще, чем нижнее.
К возможным этиологическим факторам двусторонних дентальных плексалгий относят сложные удаления зубов мудрости, премоляров и моляров, проводниковую анестезию, остеомиелит лунок, оперативные вмешательства на челюстях, попадание пломбировочного материала в нижнечелюстной канал через корневые каналы зубов, удаление большого количества зубов в течение короткого промежутка времени во время подготовки полости рта к протезированию, инфекции, интоксикации, психическую травму и др.

## Общие принципы лечения

## Невралгия тройничного нерва

Основной препарат для лечения невралгии тройничного нерва - карбамазепин. Карбамазепин высокоэффективен при невралгии тройничного нерва, но не лишен недостатков, к которым относят частое развитие побочных эффектов (сонливость, головокружение, атаксия, диплопия, изменения со стороны крови и др.). На основе карбамазепина был синтезирован окскарба-зепин, существенно реже вызывающий

побочные эффекты. Во время обострения невралгии тройничного нерва также используют антидепрессанты (обычно амитриптилин), обладающие в умеренных дозах противоболевым эффектом. При тяжелых обострениях наряду с карбамазепином применяют препараты, близкие по строению к ГАМК (натрия оксибутират), учитывая их центральное тормозное действие. При невралгическом статусе, помимо базисных препаратов, в качестве симптоматического средства используют диазепам, а также сосудистые препараты [пентоксифиллин (трентал*), никотиновая кислота и др.].

При отсутствии эффекта от лекарственной терапии оправдано хирургическое лечение. Наиболее распространенные нейрохирургические методы в настоящее время - микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, ретрогассеральная терморизотомия, нервэкзерез.

## Назоцилиарная и супраорбитальная невралгии

Боли при назоцилиарной и супраорбитальной невралгиях обычно купируют блокадами или аппликациями с местными анестетиками либо пересечением соответствующего нерва.

## Невралгия языкоглоточного нерва

Лечение аналогично таковому при невралгии тройничного нерва.

## Синдром Ханта

Применяют блокады с лидокаином, амитриптилин, декскето-профен, габапентин (нейронтин*), периферическую магнитную стимуляцию.

## Миофасциальный болевой дисфункциональный синдром лица

Применяют инъекционное введение в область мышечных триггеров анестетиков (лидокаина), антидепрессанты (обычно амитриптилин), миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен). В последние годы в литературе появились данные о благоприятных результатах при введении в мышечные триггер-ные участки ботулотоксина. Кроме того, применяют мануальную терапию (постизометрическую релаксацию).

## Цервикопрозокраниалгии

Применяют блокады с местными анестетиками, миорелак-санты, антидепрессанты, физиотерапию, НПВП (кеторолак, целекоксиб и др.).

## Психогенные прозокраниалгии

Лечение психогенных болевых синдромов может быть эффективно при условии модификации «болевой матрицы», что возможно при назначении психотропных препаратов, воздействии транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС).

# Глава 2. Головокружение

Системное головокружение (вестибулярное головокружение, вертиго, *vertigo)* - ощущение мнимого вращения или поступательного движения пациента в различных плоскостях, реже - иллюзорного смещения неподвижной окружающей среды в любой плоскости. На практике термин «головокружение» трактуется значительно шире и включает ощущения и состояния, обусловленные нарушениями поступления сенсорной информации (вестибулярной, зрительной, проприоцептивной и др.), ее обработки и проявляющиеся затруднениями ориентации в пространстве (Royl G. et al., 2011).

## эпидемиология

Головокружение - один из наиболее частых поводов обращения за медицинской помощью. В условиях амбулаторного приема жалобы на головокружение предъявляют 2-5% пациентов. Частота жалоб на головокружения увеличивается с возрастом и достигает 30% и более у пациентов старше 65 лет. В ходе масштабного исследования, в которое были включены 527 807 жителей Тайваня, обратившихся за медицинской помощью вследствие развившегося эпизода головокружения, было установлено, что распространенность головокружения составляет 3,13 случая на 100 человек, причем на протяжении 12 мес повторный эпизод головокружения развивается у 37,7% пациентов (Lai Y. et al., 2011). По данным Lopez-Gentili и соавт. (2003), из 1300 пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу вестибулярных нарушений, у 896 (68,9%) имело место системное головокружение, у остальных головокружение носило несистемный характер, было связано с психогенными нарушениями, реже - с синкопальными состояниями. Более чем у половины больных с системным головокружением оно носило позиционный характер, а в трети случаев имело тенденцию к повторению.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют системное (вестибулярное) и несистемное головокружение; к последнему относят нарушения равновесия, предобморочные состояния, а также психогенное головокружение. В отдельных случаях оправдан термин «физиологическое головокружение».

**Системное головокружение** патогенетически связано с непосредственным поражением вестибулярного анализатора. В зависимости от уровня его поражения или раздражения выделяют периферическое и центральное системное головокружение. В первом случае заболевание обусловлено поражением непосредственно полукружных каналов, вестибулярных ганглиев или нервов, во втором - вестибулярных ядер мозгового ствола, мозжечка или их связей с иными структурами ЦНС. В рамках системного возможно выделение проприоцептивного головокружения (ощущение пассивного движения собственного тела в пространстве), тактильного, или

осязательного (ощущение движения опоры под ногами или руками, покачивания на волнах, проваливания либо приподнимания тела, раскачивания вперед-назад, вправо-влево, вверх-вниз, зыбкости почвы - «ходьба как по кочкам»), и зрительного (ощущение поступательного движения предметов видимой окружающей обстановки).

### Несистемное головокружение

• Нарушения равновесия характеризуются ощущением неустойчивости, затруднений при ходьбе или поддержании определенной позы, возможно усиление неприятных ощущений при выполнении действий, требующих четкой координации движений. В основе нарушения равновесия лежит рассогласование деятельности вестибулярной, зрительной и проприоцептивной чувствительных систем, которое происходит на различных уровнях нервной системы.

• Предобморочное состояние отличается чувством дурноты, близости утраты сознания, причем истинное ощущение вращения самого больного или окружающего его мира отсутствуют.

• Психогенное головокружение наблюдают в рамках тревожных и депрессивных расстройств.

**Физиологическое головокружение** возникает при чрезмерном раздражении вестибулярного аппарата. Наблюдается в случае резкой смены скорости движения (укачивание), при длительном вращении, наблюдении за движущимися предметами, пребывании в состоянии невесомости и др. Входит в синдром укачивания (морская болезнь, кинетоз).

У ряда больных наблюдают сочетание проявлений как системного, так и несистемного головокружения с различной выраженностью сопутствующих эмоциональных и вегетативных нарушений.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина головокружения в значительной степени определяется уровнем поражения (периферические или центральные отделы вестибулярного анализатора, другие отделы нервной системы) и связанными с этим сопутствующими неврологическими симптомами. Для установления локализации поражения и его характера необходимы тщательный анализ клинической картины, особенностей головокружения, учет сопутствующих симптомов. Так, системное головокружение, возникающее вследствие поражения вестибулярного анализатора, в $^2/_3$ случаев может сопровождаться ощущением шума в ушах (чаще односторонним) и сопутствующими вегетативными нарушениями (снижение артериального давления, брадикардия, гипергидроз, тошнота и рвота и пр.).

### Системное головокружение

Системное головокружение наблюдают у 30-50% всех пациентов, предъявляющих жалобы на ощущение головокружения, причем частота его увеличивается с возрастом. Причины его разнообразны, наиболее частые - болезнь Меньера, невринома VIII пары ЧН, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит (Strupp M., Brandt T., 2012). Правильная оценка анамнестических сведений и результатов клинического обследования позволяет в 90% случаев высказать верное предположение о характере заболевания уже после первого осмотра больного.

## Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) - наиболее частая причина системного головокружения. В странах Западной Европы распространенность ДППГ в общей популяции достигает 8% и увеличивается с возрастом (Kollen L. et al., 2012). В основе данного заболевания
лежит купулолитиаз - образование в полости полукружных каналов агрегатов карбоната кальция, которые оказывают раздражающее действие на рецепторы вестибулярного анализатора. Характеризуется кратковременными (до 1 мин) эпизодами интенсивного головокружения, возникающими при перемене положения головы (переход в горизонтальное положение, поворачивание в постели). Одновременно у больного часто возникают тошнота и другие вегетативные расстройства (гипергидроз, брадикардия). При осмотре выявляют горизонтальный или горизонтально-ротаторный нистагм, длительность которого соответствует длительности головокружения. Отличительными признаками ДППГ являются стереотипность приступов, их четкая связь с положением головы, бóльшая выраженность в утренние часы и уменьшение во второй половине суток. Важный отличительный признак - отсутствие очагового неврологического дефицита, шума в ушах и нарушений слуха.

## Вестибулярный нейронит

Вестибулярный нейронит (нейропатия вестибулярного нерва) характеризуется эпизодами острого головокружения длительностью от нескольких часов до суток (иногда больше). Заболевание возникает остро, намного реже - подостро, обычно после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции, реже - интоксикации (Richard C. et al., 2012). Чаще заболевают люди в возрасте 30-35 лет. Головокружение интенсивное, с выраженными вегетативными расстройствами. Слух у большинства пациентов сохранен, менингеальные и очаговые неврологические симптомы отсутствуют.

## Посттравматическое головокружение

Посттравматическое головокружение возникает непосредственно после травмы головы, при этом менингеальный синдром, а также очаговые симптомы поражения головного мозга и ЧН могут отсутствовать. Такая клиническая картина позволяет предположить острое травматическое поражение самого лабиринта, в том числе с формированием перилимфатической фистулы. Значительно реже головокружение возникает через несколько суток после перенесенной травмы, что предположительно может быть связано с формированием серозного лабиринтита. У отдельных больных перенесенная травма головы с поражением вестибулярного аппарата может приводить к развитию купулолитиаза, проявляясь синдромом ДППГ. У многих больных, перенесших черепно-мозговую травму, сопровождающуюся развитием головокружения, важным является психогенный компонент головокружения.

## Токсическое поражение вестибулярного аппарата

Токсическое поражение вестибулярного аппарата может развиться при применении аминогликозидов, отличающихся способностью накапливаться в эндо- и перилимфе. Следует отметить, что если гентамицин чаще приводит к поражению вестибулярного аппарата, то такие аминогликозиды, как тобра-мицин и канамицин, чаще вызывают нарушение слуха вследствие поражения улитки. Токсическое воздействие аминогликозидов приводит к развитию прогрессирующего системного головокружения в сочетании с нарушениями координации движений. При назначении препаратов указанной группы следует учитывать, что они выводятся преимущественно почками. Ототоксический эффект аминогликозидов, как правило, носит необратимый характер.

## Болезнь Меньера

Болезнь Меньера характеризуется повторными приступами интенсивного системного головокружения, шума, звона в ушах, выраженных вегетативных расстройств и флюктуирующего снижения слуха. В основе указанных проявлений лежит гидропс - увеличение объема эндолимфы, вызывающей растяжение стенок каналов лабиринта (Clemmens C. et al., 2012). Процесс чаще носит идиопатический характер, реже развивается вследствие перенесенного инфекционного заболевания, интоксикации. Дебют приходится на возраст 30-40 лет, несколько чаще болеют женщины. Приступы головокружения продолжаются от нескольких минут до 24 ч с частотой от 1 раза в год до нескольких раз в день. Нередко им предшествует ощущение заложенности в ухе, тяжести, шума в голове, нарушения координации и пр. При приступе наблюдают выраженные нарушения равновесия, вегетативные расстройства. После окончания приступа системного головокружения у больного на протяжении от нескольких часов до нескольких суток могут сохраняться неустойчивость при ходьбе, расстройства координации. Характерно раннее снижение слуха, как правило, одностороннее, прогрессирующее с течением времени, однако полную утрату слуха не наблюдают. Возможны спонтанные ремиссии, длительность которых сокращается по мере прогрессирования заболевания.

## Вертебрально-базилярная недостаточность и другие цереброваскулярные заболевания

При транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базилярной системе происходит обратимое нарушение функций образований мозгового ствола, мозжечка и других структур, кровоснабжаемых ветвями позвоночных и основной артерий. Возникают транзиторные ишемические атаки на фоне нарушения проходимости позвоночных или основной артерий, обусловленных в первую очередь атеросклеротическим стенозом, аплазией сосудов, значительно реже - воспалительными заболеваниями (артерииты), экстравазальной компрессией позвоночной артерии (например, при травме шейного отдела позвоночника) или диссекции артерии (Ali M. et al., 2012). Важной причиной является поражение артерий мелкого калибра вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета или их сочетания. Транзиторные ишемические атаки в вертебрально-базилярной системе могут быть предвестниками инсульта со стойкими остаточными явлениями (Chang et al., 2011).

В структуре причин головокружения на расстройства мозгового кровообращения приходится 6%. Непосредственной причиной возникновения головокружения может быть поражение как самого лабиринта вследствие нарушения кровообращения в зоне васкуляризации *a. auditiva,* так и поражение в области мозгового ствола, мозжечка, проводящих систем больших полушарий мозга. У подавляющего большинства больных с вертебрально-базилярной недостаточностью выявляют и иные неврологические симптомы [поражение ЧН, проводниковые двигательные, чувствительные расстройства, зрительные, статико-координаторные нарушения (Chang et al., 2011)]. Головокружение как единственное проявление сосудистой патологии головного мозга наблюдают крайне редко, хотя оно и возможно при острой окклюзии слуховой артерии, передней нижней мозжечковой артерии. В таких случаях необходимо проведение дальнейшего диагностического поиска для исключения других причин головокружения. Не следует связывать эпизоды приступообразного головокружения, возникающие при перемене положения головы, с компрессией позвоночных артерий измененными шейными позвонками: подавляющее большинство этих случаев представляют собой ДППГ.

## Объемные процессы

Системное головокружение может быть обусловлено опухолью мостомозжечкового угла, ствола мозга, мозжечка, как правило, невриномой VIII ЧН, реже в этой области выявляют холестеатому, менингиому или метастазы (Lau T. et al., 2012). На протяжении определенного периода времени вестибулярные нарушения могут быть единственным клиническим проявлением заболевания, предшествуя расстройствам слуха, причем системный характер головокружения наблюдают только в половине случаев. В отдельных случаях причиной головокружения

могут оказаться опухоли мозжечка или больших полушарий, вызывающие сдавление лобно-мостовых и височно-мостовых путей.

### Височная эпилепсия

Повторные стереотипные неспровоцированные эпизоды системного головокружения, сопровождающиеся выраженной вегетативной симптоматикой (ощущение жара, боль в эпига-стрии, тошнота, гипергидроз и гиперсаливация, брадикардия), могут быть проявлением височной эпилепсии. В клинической картине припадка могут присутствовать зрительные галлюцинации и другие расстройства восприятия.

### Мигрень

Возможно развитие головокружения в качестве ауры, предшествующей приступу мигрени. Диагностические трудности возникают в том случае, если сам приступ головной боли отсутствует или разворачивается в редуцированной форме (Lempert T. et al., 2012). Получены данные о большей частоте случаев мигрени в семьях с ДППГ.

### Демиелинизирующие заболевания

Головокружение часто наблюдают у больных с демиелинизирующими поражениями ЦНС, в первую очередь с рассеянным склерозом. Характерное ремиттирующее течение заболевания, многоочаговое поражение, результаты обследования позволяют распознать характер патологического процесса. Диагностические сложности могут возникнуть в том случае, если головокружение возникает в дебюте заболевания при отсутствии или умеренной выраженности других симптомов поражения ствола мозга, мозжечка. Головокружение у больных с демиелинизирующими поражениями нервной системы может иметь смешанный характер, характеризуется упорным течением.

### Энцефалиты

Поражение вестибулярного анализатора на уровне мозгового ствола, мозжечка возможно при воспалительных поражениях головного мозга - энцефалитах. Отличительной чертой является однофазный характер заболевания с острым или подострым началом и стабилизацией состояния либо постепенным регрессом симптоматики. Наряду с вестибулярными расстройствами у больного выявляют и другие признаки поражения нервной системы.

### Аномалии развития шейного отдела позвоночника и основания черепа

Головокружение, нередко смешанного характера, может возникать у больных с аномалиями развития шейного отдела позвоночника и основания черепа (платибазия, базилярная импрессия, синдром Арнольда-Киари), а также с сирингомиелией (сирингобульбией). Механизмы возникновения головокружения в этой ситуации сложны и многообразны, зачастую их связь с дефектами развития скелета неочевидна и может быть опосредована вертебрально-базилярной недостаточностью,

вестибулярной дисфункцией, мышечно-тоническими расстройствами на уровне шейного отдела позвоночника.

## Несистемное головокружение

## Нарушения равновесия

Расстройства равновесия могут быть обусловлены комплексом причин, включая дисфункцию вестибулярного анализатора различного генеза. Важным отличительным признаком является ухудшение состояния больного при закрытых глазах, когда утрачивается контроль зрения. При поражении мозжечка, напротив, контроль зрения не сопровождается уменьшением выраженности атаксии. Нарушения равновесия наблюдают у больных с поражением подкорковых ядер, мозгового ствола (нейродегенерации, интоксикации, последствия травматического, воспалительного, сосудистого заболевания, гидроцефалия). Причиной расстройств может быть и мультисенсорный дефицит - нарушение поступления и обработки импульсации от вестибулярных, зрительных, проприоцептивных рецепторов. Нарушения равновесия возможны при дефиците информации, в частности от проприорецепторов (полиневропатии), при поражении задних столбов спинного мозга (спинная сухотка, миелопатия). Возникающая при этом атаксия не поддается коррекции контролем зрения. Нарушения равновесия, сочетающиеся с несистемным головокружением, нередко возникают на фоне применения некоторых лекарственных препаратов (бензодиазепины, производные фенотиазина, антиконвульсанты). Головокружение обычно сопровождается повышенной сонливостью, нарушением концентрации внимания, выраженность которых снижается при снижении дозы препаратов.

## Предобморочные состояния

Несистемное головокружение в рамках предобморочных (липотимических) состояний проявляется ощущением дурноты, неустойчивости, потери равновесия, «потемнения в глазах», звона в ушах. Указанные состояния могут предшествовать развитию обморока, однако полной утраты сознания может и не наступить. Характерными являются выраженные эмоциональные расстройства - ощущение беспокойства, тревоги, страха или, наоборот, подавленности, бессилия, резкого упадка сил.

Наиболее часто такие состояния возникают при снижении системного АД (гиперчувствительность синусового узла, вазовагальный обморок, ортостатический обморок, пароксизмальные нарушения сердечного ритма и проводимости). Вызывать липотимические состояния могут многие гипотензивные средства, антиконвульсанты (карбамазепин), седативные препараты (бензодиазепины), диуретики, препараты леводопы. Вероятность возникновения головокружения повышается при сочетании препаратов, применении их в высоких дозах, у пожилых пациентов, а также на фоне сопутствующей соматической патологии. Причиной предобморочных и обморочных

состояний могут быть и нарушения биохимического и цитологического состава крови (гипогликемия, анемия, гипопротеинемия, дегидратация).

### Психогенное головокружение

Психогенное головокружение часто ассоциируется с агорафобией, нейрогенной гипервентиляцией. Головокружение входит в число наиболее частых жалоб, предъявляемых больными с психогенными расстройствами (депрессивные состояния, ипохондрический синдром, истерия). Головокружение относят к наиболее частым симптомам панических атак. Частой формой психогенных расстройств вестибулярного аппарата является фобическое позиционное головокружение, для которого характерны ощущение неустойчивости, шаткости пола под ногами, субъективные нарушения ходьбы и координации движений в конечностях при отсутствии объективных признаков атаксии и удовлетворительном выполнении координаторных проб. Психогенное головокружение отличается стойкостью, выраженной эмоциональной окраской. Тревожные расстройства с течением времени могут развиваться и у больных с истинным вестибулярным головокружением, что может вести к формированию у больного ограничительного поведения.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Механизм обеспечения поддержания равновесия является одним из древнейших, приобретенных человеком в процессе эволюции. Обеспечение равновесия достигается интеграцией деятельности вестибулярной, зрительной, проприоцептивной и тактильной сенсорных систем, тесными связями с другими структурами головного мозга, в частности подкорковыми образованиями и корой больших полушарий.

Вестибулярный анализатор имеет очень сложную нейрохимическую организацию. Ведущую роль в передаче информации от рецепторов полукружных каналов играет гистамин, воздействующий на гистаминовые $H_1$- и $H_3$-рецепторы (но не $H_2$-рецепторы, преимущественно расположенные в слизистой оболочке ЖКТ). Модулирующее воздействие на гистами-нергическую нейротрансмиссию оказывает холинергическая передача. Ацетилхолин обеспечивает передачу информации от рецепторов к латеральным вестибулярным ядрам, а также к центральным отделам анализатора. Существующие экспериментальные данные позволяют предполагать, что благодаря взаимодействию холин- и гистаминергических систем реализуются вестибуловегетативные рефлексы. Вестибулярная аффе-рентация в медиальное вестибулярное ядро обеспечивается как гистамин-, так и глутаматергическими путями. Кроме того, в модуляции восходящей импульсации важную роль играют ГАМК, дофамин, серотонин, некоторые нейропептиды.

Механизмы развития головокружения крайне разнообразны, что обусловлено возможностью поражения различных отделов нервной системы в целом и вестибулярного анализатора в частности. Основной причиной возникновения

системного головокружения является поражение периферического отдела вестибулярного анализатора (полукружные канальцы, вестибулярный нерв, вестибулярные ганглии) вследствие дегенеративных, токсических, травматических процессов. Относительно редко ведущим механизмом развития головокружения становится острая ишемия этих образований. Поражение более высоко расположенных структур (ствол мозга, подкорковые структуры, белое вещество и кора больших полушарий) обычно связано с сосудистой патологией (артериальная гипертензия, атеросклероз), травматическими, дегенеративными заболеваниями (паркинсонизм, мультисистемная дегенерация и др.).

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм при головокружении можно представить следующим образом.

• Установление факта наличия головокружения.

• Установление типа головокружения.

• Выяснение причин возникновения головокружения.

• Выявление неврологической или отиатрической симптоматики (осмотр отоларингологом).

• Инструментальные исследования в зависимости от выявленных симптомов (нейровизуализация, исследование слуха, вызванных потенциалов и др.).

### Анамнез и физикальное обследование

Обследование больного с жалобами на головокружение подразумевает установление самого факта головокружения и выяснение его топической и нозологической принадлежности. Нередко пациенты вкладывают в понятие головокружения самый разнообразный смысл, включая, например, нарушения четкости зрения, ощущение тошноты, головную боль и пр. В этой ситуации задачей врача является проведение дифференциальной диагностики между головокружением и жалобами иного характера. Во время расспроса не следует подталкивать обследуемого к называнию конкретного термина, намного целесообразнее получить от него наиболее подробное описание жалоб. Большое значение имеет неврологический осмотр, в частности выявление и определение характера нистагма (его направленность, симметричность, связь с положением головы и др.), состояния ЧН и четкости выполнения координаторных проб, а также выявление очагового неврологического дефицита. Многим больным требуется обследование отиатром или отоневрологом с применением инструментальных методов диагностики состояния вестибулярного аппарата, слуха, зрения. Даже полноценное обследование в ряде случаев не позволяет установить диагноз, что требует динамического наблюдения за больным. В особенности сложна диагностика сочетанных форм головокружения. Существенное

диагностическое значение имеют темп развития заболевания, предшествующие ему события и провоцирующие факторы: острое начало более характерно для периферического поражения, тогда как постепенное развитие - для центрального. Для периферического поражения типичны нарушения слуха (шум в ухе, заложенность, тугоухость), тогда как симптомы поражений других отделов головного мозга (больших полушарий, ствола) свидетельствуют в пользу центрального поражения. Выраженные вестибулярные нарушения с тяжелой тошнотой, повторной рвотой чаще наблюдают при вестибулярном патологическом процессе. Возникновение или усиление головокружения при перемене положения головы в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о периферическом поражении и относительно доброкачественном характере процесса. Помощь в установлении диагноза может оказать информация о перенесенных воспалительных, аутоиммунных заболеваниях, интоксикациях (в том числе лекарственных), травмах головы.

При неврологическом обследовании особое внимание следует уделить нистагму. Вначале проверяют наличие нистагма при взгляде перед собой (спонтанный нистагм), затем - при взгляде в стороны, при отведении глазных яблок на 30° от среднего положения (вызываемый взглядом нистагм). Возникновение индуцированного нистагма интенсивным встряхиванием головы (около 20 с) свидетельствует о периферическом поражении.

Исключительно важное значение в диагностике ДППГ имеет проба Холлпайка. Пациент с открытыми глазами сидит на кушетке, повернув голову на 45° вправо. Слегка поддерживаемый за плечи, больной быстро опускается на спину так, чтобы его голова свешивалась с края кушетки на 30°. Затем исследование повторяют с поворотом головы в другую сторону. Пробу считают положительной, если через несколько секунд пребывания в конечном положении возникает системное головокружение и появляется горизонтальный нистагм.

Отиатрическое обследование включает осмотр наружного слухового прохода (выявление серных пробок, следов недавней травмы, острых или хронических инфекций), барабанной перепонки, изучение костной и воздушной проводимости (тесты Вебера и Ринне).

## Лабораторные и инструментальные исследования

Исключительное значение имеют КТ или МРТ головы для исключения новообразований, демиелинизирующего процесса, других структурных изменений приобретенного и врожденного характера. Рентгенография черепа менее информативна, хотя позволяет выявить переломы костей черепа, расширение внутреннего слухового прохода при невриноме преддверноулиткового нерва.
При подозрении на сосудистую этиологию заболевания следует провести УЗДГ магистральных артерий головы и внутричерепных сосудов (или МР-ангиографию).

Впрочем, следует иметь в виду, что выявляемые изменения сосудов далеко не всегда являются причиной имеющихся вестибулярных расстройств. В еще большей степени это касается изменений шейного отдела позвоночника: выявленные остеохондроз, остео-артроз, спондилез исключительно редко имеют какое-либо отношение к возникновению головокружения.

При подозрении на инфекционные заболевания целесообразно исследование клеточного состава крови, определения антител к предполагаемым возбудителям.

При сопутствующих нарушениях слуха целесообразно проведение тональной аудиометрии, а также регистрация слуховых вызванных потенциалов. Регистрация аудиограммы после приема глицерола (тест с дегидратацией, позволяющей уменьшить выраженность эндолимфатического гидропса) позволяет обнаружить улучшение восприятия низких частот и улучшение разборчивости речи, что свидетельствует в пользу болезни Меньера. Объективным методом диагностики болезни Меньера является также электрокохлеография.

Не следует забывать о проведении ЭЭГ для исключения пароксизмальной или эпилептической активности в височных отведениях или признаков дисфункции ствола головного мозга.

## ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель лечения больного с головокружением - максимально полное устранение неприятных ощущений и сопутствующих неврологических и отиатрических расстройств (нарушения координации, слуха, зрения и пр.). Лечебная тактика определяется причиной заболевания и механизмами его развития. Важными задачами являются обеспечение максимальной самостоятельности в повседневной жизни, минимизация риска падений как потенциального источника травм, исключение или уменьшение вероятности развития психотравмирующей для больного ситуации.
Основные направления лечения больного с головокружением определяются его этиологией.

• При расстройствах мозгового кровообращения обязателен эффективный контроль АД, применение ноотропов, анти-агрегантов, вазодилататоров или венотоников, при необходимости - противоэпилептических препаратов.

• Пациентам с болезнью Меньера показано ограничение приема поваренной соли, применение диуретиков; при отсутствии эффекта и частых тяжелых приступах головокружения рассматривают вопрос о хирургическом лечении.

• При вестибулярном нейроните может потребоваться назначение противовирусных препаратов.

• Основу лечения больного с ДППГ составляет немедикаментозная терапия.

= Суть метода заключается в совершении больным движений головой, способствующих смещению отолитов

из полукружного канала в преддверие. Наиболее эффективной манипуляцией считают прием Epley. Больного укладывают на кушетку на спину с головой, развернутой в сторону пораженного лабиринта и несколько запрокинутой кзади. Производят медленный (на протяжении 1 мин) разворот головы в противоположную сторону, что вызывает смещение отолитов. По мере осуществления разворота возникает ощущение системного головокружения, усиливающееся к концу его выполнения. Одновременно у пациента можно выявить горизонтальный или горизонтально-ротаторный бинокулярный нистагм. Интенсивное головокружение может быть связано со смещением отолитов в эллиптический мешочек, что и является целью манипуляции (Maslovara S. et al., 2012). Поддерживая больного, следует усадить его на кушетке и провести манипуляцию с разворотом головы в противоположную сторону. Смещенные отолиты способны на протяжении нескольких часов вызывать раздражение рецепторов, что сопровождается головокружением (ятрогенная нестабильность отолитового аппарата). После репозиции отолитов желательно в течение суток пребывать в положении с поднятой головой.
=· Применение лекарственных препаратов, угнетающих активность вестибулярного анализатора, при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении считается нецелесообразным.

Симптоматическая терапия при головокружении подразумевает применение вестибулолитиков, угнетающих активность вестибулярных рецепторов и проводящих восходящих систем. Сроки их приема не должны быть чрезмерно длительными, так как некоторые препараты, угнетая активность соответствующих нервных образований, препятствуют развитию компенсаторных изменений. Для купирования и предупреждения приступов системного головокружения широко используют бетагистина гидрохлорид, эффект которого реализуется через гистаминовые $H_1$- и $H_3$-рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер. Препарат назначают обычно по 48 мг в сутки. При несистемном головокружении (нарушениях равновесия, предобморочных состояниях, психогенном головокружении) назначение бетагистина в качестве основной терапии нецелесообразно. В качестве препаратов для купирования системного головокружения и сопутствующих вегетативных нарушений используются агонисты ГАМК-рецепторов и препараты ГАМК (пирацетам, аминофенилбутировой кислоты гидрохлорид и пр.). При преимущественном поражении вестибулярного анализатора эффект оказывают антигистаминные средства - меклозин (12,5-25 мг 3-4 раза в сутки), прометазин (25-50 мг 4 раза в сутки).

Широко применяют препараты, ограничивающие поступление ионов кальция в клетку, оказывающие в данной ситуации многообразные клинические эффекты (циннаризин по 25 мг 3 раза в сутки). В качестве препаратов для купирования системного

головокружения и сопутствующих вегетативных нарушений используются агонисты ГАМК-рецепторов и препараты ГАМК (пирацетам, аминофенилбутировой кислоты гидрохлорид и пр.). Эффективность лекарственной терапии повышается при одновременном проведении лечебной гимнастики, упражнений для нормализации функции вестибулярного аппарата. Необходимость проведения немедикаментозной терапии убедительно доказана, в особенности у больных с ДППГ (Helminski J. et al., 2010).
Традиционно широко применяют комбинированные препараты вестибулолитического и седативного действия, способствующие уменьшению выраженности как самого головокружения, так и сопутствующих вегетативных проявлений. В состав таких препаратов входят алкалоиды белладонны (красавка*), седативные, вазоактивные компоненты (например, алкалоиды белладонны + фенобарбитал + эрготамин - беллатаминал*). Целесообразность их применения установлена эмпирически, клинически значимые эффекты включают уменьшение тошноты, гипергидроза, гиперсаливации, брадикардии, вследствие чего эпизоды головокружения переносятся намного легче.

Исключительно сложную проблему представляет ведение больных с преимущественно несистемным характером головокружения, в частности с расстройствами равновесия. Терапевтический подход определяется характером ведущего патологического процесса (степень и уровень органического поражения головного или спинного мозга, нарушения про-приоцептивной афферентации и пр.). Большое значение имеет немедикаментозная терапия, направленная на восстановление координации движений, улучшение походки, обучение больного навыкам преодоления нарушений равновесия. Зачастую проведение немедикаментозного лечения ограничивается сопутствующим когнитивным снижением.

В подавляющем большинстве случаев при головокружении целесообразны систематические занятия лечебной физкультурой, позволяющие не только уменьшить субъективные неприятные проявления, но и обеспечить максимально возможную самостоятельность больного в быту, а также снизить риск падений у людей пожилого возраста.

Лечение больных с психогенным головокружением целесообразно проводить с участием психотерапевта (психиатра). Наряду с немедикаментозным лечением в большинстве случаев необходимо применение антидепрессантов, анксиолитиков. В ряде случаев положительный эффект может быть достигнут назначением антиконвульсантов (карбамазепина, габапентина). Следует учитывать, что большинство из указанных лекарственных средств сами в определенной ситуации (при неадекватном дозировании, быстром увеличении дозы) способны вызывать

головокружение. Во избежание самостоятельного прекращения лечения больной обязательно должен быть информирован о возможных побочных эффектах.

У многих пациентов с головокружением, обусловленным органическим поражением вестибулярного аппарата или иных сенсорных систем, восстановление может оказаться неполным, в связи с чем исключительное значение приобретают методы реабилитации, направленные на компенсацию дефекта и обеспечение больному определенного уровня независимости в повседневной жизни.

# Глава 3. Менингеальный синдром

Менингеальный синдром возникает вследствие раздражения мозговых оболочек, характеризуется наличием менингеальных симптомов в сочетании с изменениями давления, клеточного и химического состава спинномозговой жидкости (СМЖ). Синонимы - оболочечный синдром, синдром раздражения мозговых оболочек.

## эпидемиология

Эпидемиология менингеального синдрома зависит от характера и частоты вызывающих его заболеваний.

## классификация

В основе менингеального синдрома лежат причины различного характера. Необходимо разделять менингит и менингизм. Менингит - воспалительное поражение оболочек головного и спинного мозга, состояние, характеризующееся сочетанием клинических менингеальных симптомов и воспалительных изменений в СМЖ. Менингизм - наличие менингеальных симптомов при отсутствии признаков воспаления в СМЖ, при ее нормальном клеточном и биохимическом составе.

• Менингит - воспалительное поражение мозговых оболочек.

• Менингизм:

= вызванный раздражением мозговых оболочек и изменениями давления СМЖ:

- субарахноидальное кровоизлияние;

- острая гипертоническая энцефалопатия;

- окклюзионный синдром при объемных процессах в полости черепа (опухоль, паренхиматозная или подоболочечная гематома, абсцесс и др.);

- карциноматоз (саркоидоз, меланоматоз) мозговых оболочек;

- синдром псевдоопухоли;

- радиационная энцефалопатия;

= токсический:

- экзогенные интоксикации (алкогольная, гипергидратация);

- эндогенные интоксикации (гипопаратиреоз, злокачественные новообразования);

- при инфекционных заболеваниях, не сопровождающихся поражением мозговых оболочек (грипп, сальмонеллез и др.);

= псевдоменингеальный синдром.

Иногда выявляют сочетание нескольких факторов развития клинического менингеального синдрома, например повышение давления СМЖ и токсическое воздействие на оболочки мозга при субарахноидальном кровоизлиянии.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Типичные объективные признаки раздражения мозговых оболочек - симптомы Брудзинского, Кернига, ригидность шейных мышц, выявляемые у больного вне зависимости от вызвавшей их причины.

**Ригидность мышц шеи** выявляют у пациента, лежащего на спине. При пассивном сгибании головы отмечают выраженное напряжение мускулатуры шеи, затылочных мышц, препятствующее приведению подбородка к груди. Ригидность мышц шеи нередко сочетается с ригидностью мускулатуры разгибателей спины и конечностей. Ложная ригидность может быть у пациентов со спондилоартрозом, спондилезом шейного отдела позвоночника, при конституциональных особенностях костного скелета. Ригидность мышц шеи также может отсутствовать у детей в возрасте младше 6 мес. С особой аккуратностью нужно исследовать ригидность мышц шеи у больных с острой кранио-цервикальной травмой.

**Симптом Кернига** - невозможность полностью разогнуть в коленном суставе ногу, согнутую в тазобедренном и коленном суставе под углом 90°. У больного с острым поражением мозга симптом Кернига может быть менее выраженным на стороне пареза. Пассивное разгибание ноги в коленном суставе бывает

затруднено при диффузной мышечной ригидности и патологии суставов. Отличительная черта симптома Кернига - возникновение выраженной мышечной ригидности (мышечной контрактуры), не позволяющей полностью осуществить разгибание.

При оценке ригидности мышц шеи возможно непроизвольное подтягивание ног, их сгибание в коленных и тазобедренных суставах, что расценивают как положительный **верхний симптом Брудзинского.** Если при исследовании симптома Кернига наблюдают сгибание в коленном суставе противоположной ноги, речь идет о **нижнем симптоме Брудзинского.** Сгибание ног в коленных суставах и их подтягивание к туловищу при надавливании на область симфиза лонных костей расценивают как положительный **средний симптом Брудзинского.**
У детей важный признак раздражения мозговых оболочек - **«поза легавой собаки»,** пребывание в положении лежа на боку с запрокинутой головой и согнутыми в коленных суставах, поджатых к животу ногами. У грудных детей также выявляют **симптом подвешивания Лесажа:** приподнятый над постелью за подмышки младенец подтягивает ноги к животу и фиксирует их в этом положении.

Менингеальные симптомы сочетаются с интенсивной головной болью, фото- и фонофобией, тошнотой, повторной рвотой, кожной гиперестезией. Ценность указанных признаков для диагностики раздражения мозговых оболочек при отсутствии иных менингеальных симптомов неоднозначна, хотя в определенных ситуациях они опережают появление менингеальных симптомов, возникая в ранних стадиях заболевания. Верная трактовка характера и выраженности цефалгии, кожной гиперестезии с учетом общей клинической картины (наличие признаков воспаления, перенесенной травмы головы и пр.) позволяет заподозрить вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек и выбрать верную тактику ведения больного.

По мере прогрессирования заболевания, как правило, возникает клиническая картина развернутого менингеального синдрома. Появляется угнетение сознания - от оглушенности, сонливости до глубокого сопора и комы. При поражении мозгового вещества развивается очаговый неврологический дефицит.

У подавляющего большинства больных менингитом выявляют воспалительные и токсические проявления заболевания: лихорадку, гипергидроз, изменения лейкоцитарной формулы крови. Чувствительность изолированных менингеальных симптомов в выявлении поражения оболочек относительно невысока, намного более значительно сочетание таких признаков, как ригидность шейных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского, лихорадка, головная боль (усиливающаяся при кашле, натуживании), нарушения сознания. Интерпретация результатов исследования менингеальных симптомов требует обязательного учета анамнестических данных, клинической картины заболевания, параклинических исследований. В связи с этим следует отметить необходимость люмбальной пункции у части больных с клинической картиной воспалительного заболевания, но при отсутствии менингеальных симптомов.

Следует иметь в виду, что при умеренно выраженных воспалительных явлениях в СМЖ выраженность менингеальных симптомов может быть минимальной или они отсутствуют вовсе, нарастая при тяжелом менингите (>1000 клеток в 1 мкл СМЖ).

Острое развитие менингеального синдрома на фоне физической или эмоциональной нагрузки, в период активного бодрствования, сопровождающееся внезапной интенсивной головной болью (может возникать по типу удара, ощущения разлитого по затылку или спине кипятка), может свидетельствовать о **спонтанном субарахноидальном (или субарах-ноидально-паренхиматозном) кровоизлиянии.** Обширное кровоизлияние может сопровождаться угнетением сознания от оглушенности до глубокой комы, развитием единичных эпилептических или серийных припадков. Одновременное возникновение очагового неврологического дефицита характерно для паренхиматозно-субарахноидального кровоизлияния. Развитие менингеального синдрома на фоне резкого повышения

артериального давления в сочетании со спутанностью либо угнетением сознания или психомоторным возбуждением возникает при **острой гипертонической энцефалопатии.** Очаговый неврологический дефицит не характерен для этого состояния. Указания на недавнюю травму головы, шеи, следы травмы на голове в сочетании с менингеальными симптомами, угнетением сознания с высокой вероятностью свидетельствуют о**травматическом субарахноидальном кровоизлиянии.**

Менингеальный синдром может возникать при **объемных поражениях головного мозга и его оболочек** (опухоли, подоболочечные кровоизлияния, абсцесс, паразиты). В этой ситуации возможно как непосредственное раздражение мозговых оболочек новообразованием, так и воздействие, обусловленное значительным повышением внутричерепного давления. Иногда происходит токсическое воздействие на оболочки. У подавляющего большинства больных выявляют очаговый неврологический дефицит. Его выраженность и характер зависят от локализации и размеров патологического очага. Перечисленные состояния характеризуются также повышением внутричерепного давления, что выявляют при проведении люмбальной пункции. Возможно повышенное содержание белка в ликворе, как правило, при отсутствии воспалительных изменений.

Диссеминация злокачественного новообразования на оболочках мозга **(карциноматоз)** может вызывать возникновение медленно нарастающего менингеального синдрома. Кроме того, у этих больных выявляют очаговую неврологическую симптоматику, в том числе поражение ЧН. В части случаев неврологические нарушения опережают остальные проявления онкологического процесса, даже связанные с локализацией первичного очага.

**Инфекции, сопровождающиеся интоксикацией,** также могут вызывать развитие менингеального синдрома (грипп, сальмонеллез). Большое значение для постановки правильного диагноза в этой ситуации имеет тщательное наблюдение за больным с оценкой динамики его состояния, зачастую требуется проведение люмбальной пункции, чтобы исключить истинное поражение мозговых оболочек (вторичный менингит).

**Псевдоопухоль** *(pseudotumor cerebri)* - редкий синдром, характеризующийся нарастающей внутричерепной гипертензией, отеком диска зрительного нерва, глазодвигательными расстройствами (в частности, поражением отводящего нерва).

**Радиационная энцефалопатия** может развиваться у больных, перенесших лучевую терапию по поводу церебральных новообразований. Для данного состояния типично сочетание проявлений, характерных для основного заболевания (опухоли мозга), и последствий радиационного воздействия (очаговая или многоочаговая

симптоматика, эпилептиформные припадки, а также менингеальные симптомы), возникающих непосредственно после курса проведенной терапии.

Если нарушено выведение жидкости из организма (например, при надпочечниковой недостаточности, гипоосмолярности крови, гипонатриемии), возможно развитие **гипергидратации** - водной интоксикации. Умеренно выраженный менингеальный синдром сочетается с крампи, астеническими расстройствами, возможно, с асцитом, гидротораксом.

**Псевдоменингеальный синдром** возникает вследствие причин, затрудняющих или исключающих движения в шейном отделе позвоночника, коленных суставах, тем самым симулируя наличие менингеальных симптомов (ригидность мышц шеи, симптом Кернига). Наиболее часто он обусловлен повышением мышечного тонуса (паркинсонизм), паратониями (противо-держание при экстрапирамидных поражениях) или ортопедической патологией (спондилоартроз и спондилез, в том числе с выраженным болевым синдромом).

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

**Менингит.** Выделяют следующие фомы:

• острый гнойный (возбудитель - менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и др.);

• острый серозный (возбудители - вирусы Коксаки, ЕСНО, эпидемического паротита, герпеса и др.);

• подострые и хронические (возбудители - палочка Коха, бруцеллы, грибы и др.).

В зависимости от этиологии менингиты подразделяют следующим образом:

• бактериальные (менингококк, пневмококк, гемофильная и туберкулезная палочка и др.);

• вирусные (вирусы Коксаки, ЕСНО, эпидемического паротита и др.);
• грибковые (криптококкоз, аспергиллез, кандидоз и др.);

• паразитарные инфекции (цистицеркоз, токсоплазмоз, амебиаз и др.).

Выделяют менингиты первичные - развивающиеся без предшествующих признаков патологического процесса, вызванные соответствующим возбудителем (например, менингококковый), и вторичные, при которых поражению оболочек мозга предшествуют другие проявления генерализованной или локальной инфекции (например, менингит при эпидемическом паротите, отогенный пневмококковый менингит и пр.).

Возбудитель менингита может попадать на оболочки мозга гематогенно (при менингококковой инфекции, сепсисе, лептоспирозе и пр.), лимфогенно и путем непосредственного распространения из гнойных очагов, расположенных на голове (отит, мастоидит, остеомиелит и пр.).

Помимо воспалительных изменений в ткани мозговых оболочек, менингиты сопровождаются избыточным образованием ликвора (приводит к развитию внутричерепной гипертензии) и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Распространение воспалительного процесса на стенки желудочков приводит к развитию вентрикулита, а непосредственно на вещество мозга - к гнойному менингоэнцефалиту.

Токсическое воздействие продуктов жизнедеятельности возбудителей менингита сопровождается нарушениями микроциркуляции, расстройствами ликвородинамики, итогом чего становятся развитие отека мозга, его дислокация, развитие вторичного стволового синдрома и нарушение витальных функций.

**Субарахноидальное кровоизлияние.** Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние наиболее часто обусловлено разрывом мешотчатой аневризмы артерий основания мозга.

Значительно реже его причиной бывают артериовенозные мальформации, микотические аневризмы, возникающие вследствие инфекционного поражения сосудистой стенки, расслаивающая аневризма позвоночной или внутренней сонной артерии.

**неотложные мероприятия по диагностике и лечению**

При выявлении у больного клинических проявлений менингеального синдрома первоочередная задача - установление характера вызвавшего его заболевания. Обязательно следует исключить травматические, воспалительные и другие заболевания головного мозга, сопровождающиеся объемным воздействием. С этой целью следует провести КТ или МРТ головы (менее информативна рентгенография костей черепа, позволяющая, впрочем, диагностировать костные травматические изменения), осмотр глазного дна, оценить возможность проведения люмбаль-ной пункции с учетом противопоказаний к ее выполнению.

При остро возникшем менингеальном синдроме пациента обязательно нужно доставить в стационар. Характер и объем медицинской помощи, оказываемой на догоспитальном этапе, обусловлен причиной заболевания, а также тяжестью состояния пациента. Основные направления - устранение угрозы для жизни пациента вследствие имеющегося заболевания (например, обеспечение проходимости дыхательных путей), купирование болевого синдрома, поддержание жизненно важных функций организма.

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностический алгоритм можно представить следующим образом.

• Выявление менингеального синдрома.

• Установление характера предшествующих заболеваний (инфекционные, травма, артериальная гипертензия, новообразования).

• Исключение внутричерепного объемного поражения [оптимально - МРТ/КТ, при их отсутствии - офтальмоскопия, эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭС)].

• При отсутствии противопоказаний - люмбальная пункция с проведением биохимического, микроскопического, бактериологического исследования ликвора (при наличии показаний - полимеразная цепная реакция, иммунологические пробы).

## Анамнез

Для диагностики менингита следует выяснить наличие перенесенных в недавнем прошлом инфекционных заболеваний, лихорадки, головной упорной боли с тошнотой. Возникновение менингеального синдрома, наряду с интенсивной головной болью, угнетением сознания в связи с травмой или на фоне физических либо эмоциональных нагрузок, позволяет предполагать наличие соответственно травматического или спонтанного субарахноидального кровоизлияния. Онкологические заболевания в анамнезе, необъяснимое снижение массы тела позволяют заподозрить онкологическое поражение.

## Физикальное обследование

Физикальное обследование включает неврологический осмотр, оценку соматического состояния (АД, пульс, состояние кожных покровов, аускультация легких и сердца). Исследование ЛОР-органов, состояния десен имеет ценность для выявления предполагаемого источника инфекции у больного со вторичным менингитом. Важны тщательный осмотр кожных покровов головы, выявление кровянистого или прозрачного отделяемого из носовых и наружных слуховых проходов для констатации травматических поражений.

## Лабораторные исследования

Важнейший способ установления причины менингеального синдрома - диагностическая люмбальная пункция с последующим анализом ликвора. Этот метод становится решающим для подтверждения диагноза субарахноидального кровоизлияния и менингита. Наличие клинической картины менингита - основание для обязательного проведения диагностической пункции.

## Инструментальные исследования

При подозрении на объемное поражение головного мозга, воспалительное заболевание ЛОР-органов, потенциально способное стать источником вторичного

менингита, необходимо проведение МРТ/КТ. Больным с онкологическими заболеваниями в анамнезе при выявлении структурных изменений мозгового вещества по результатам нейровизуализационного исследования, особенно со смещением мозговых структур, необходимо проводить МРТ с введением контрастного вещества.
Определенную диагностическую ценность при выявлении травматических поражений костей черепа, воспалительных заболеваний придаточных пазух носа имеет рентгенография черепа. Выявление отека соска зрительного нерва, вторичной

его атрофии способствует диагностике внутричерепной гипертензии. ЭхоЭС - экспресс-метод, позволяющий предположить наличие объемного супратенториального поражения. Метод малоинформативен при диагностике внутричерепной гипертензии, установлении характера поражения.

## Лечение

На догоспитальном этапе важно провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными менингитами, возникающими на фоне локальных гнойных процессов в области лица, головы. Своевременное установление диагноза, госпитализация больного в профильное отделение способны оказать решающее влияние на исход заболевания. Например, летальность при отогенных менингитах в случаях, когда лечение проводили консервативными методами, достигает 25%, тогда как в результате своевременно проведенной операции летальность снижается до 5%.

Лечение больных менингитом проводят в стационарных условиях, перед транспортировкой пациента, при наличии соответствующих показаний, вводят анальгетики, при отсутствии признаков обезвоживания - диуретики. При подозрении на бактериальную природу менингита внутримышечно вводят бензилпенициллин в дозе 3-4 млн ЕД внутримышечно, так как большинство бактериальных менингитов бывает вызвано чувствительной к нему флорой. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что догоспитальное введение антибиотиков способствует снижению летальности, вместе с тем данные систематизированного обзора, анализировавшего взаимосвязь применения антибиотиков на этапе госпитализации и последующее течение заболевания, не смогли полностью подтвердить существование указанной зависимости.
В ходе рандомизированных исследований получены данные о том, что раннее введение дексаметазона (до начала применения антибиотиков или одновременно с ними) улучшает прогноз при бактериальных менингитах, в первую очередь вызванных *Haemophilus meningitis* и*Pneumococcus meningitis.* Положительный эффект применения глюкокортикоидов отмечен как у детей, так и у взрослых с острым менингитом, не имеющих тяжелых соматических заболеваний. Вместе с тем нет оснований для применения дексаметазона у больных менингитом, вызванным грам-

отрицательной флорой, а также у новорожденных. Применение глюкокортикоидов противопоказано при развитии менингита у соматически тяжелого пациента, при нозокомиальной инфекции, нарушении целостности твердой мозговой оболочки.

Пациенты со вторичными гнойными менингитами, возникшими на фоне имеющегося очага инфекции, подлежат госпитализации в хирургические отделения соответственно характеру заболевания: при отогенных (риногенных) менингитах - в ЛОР-отделение, при одонтогенных - в отделение челюстно-лицевой хирургии, при менингитах, осложняющих течение абсцесса мозга или эпидурального абсцесса, - в нейрохирургическое отделение.

# Глава 4. Нарушения ходьбы

Нарушение ходьбы - одно из наиболее частых и тяжелых проявлений неврологических заболеваний, которое нередко становится причиной инвалидизации и утраты бытовой независимости.

## эпидемиология

Нарушения ходьбы широко представлены в популяции, особенно среди пожилых людей. С возрастом их распространенность экспоненциально нарастает. Нарушения ходьбы выявляют у 15% людей в возрасте старше 60 лет и у 35% - старше 70 лет. Лишь у 20% людей старше 85 лет ходьба остается нормальной. Среди госпитализированных неврологических пациентов нарушения ходьбы выявляют в 60% случаев. Даже сравнительно легкие нарушения ходьбы сопряжены с неблагоприятным прогнозом выживания, что объясняется повышенной частотой падений, деменции, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в данной популяции пациентов, при этом негативное влияние на выживаемость закономерно возрастает с увеличением тяжести нарушений.

## классификация

Трудности построения классификации нарушений ходьбы объясняются многообразием их причин, механизмов развития и клинических проявлений. Кроме того, при многих заболеваниях нарушения ходьбы имеют комбинированный характер, возникая в результате взаимодействия нескольких причин. В последние годы предпринимались попытки классифицировать нарушения ходьбы и равновесия по этиологии, феноменологии, локализации поражения, патофизиологическому механизму. Ниже представлен один из вариантов классификации, учитывающий уровень поражения локомоторного аппарата (модификация классификации J.G. Nutt, C.D. Marsden и P.D. Thompson, 1993).

• Нарушения ходьбы при поражениях костно-суставной системы (например, при артрозах, артритах, рефлекторных синдромах остеохондроза позвоночника, сколиозе, ревматической полимиалгии и др.), которые часто имеют анталгический характер.
• Нарушения ходьбы при дисфункции внутренних органов и систем (тяжелая дыхательная и сердечная недостаточность, облитерирующее поражение артерий нижних конечностей, ортостатическая артериальная гипотензия и т.д.).

• Нарушения ходьбы при дисфункции афферентных систем (сенситивная, вестибулярная, зрительная атаксии, мультисенсорная недостаточность).

• Нарушения ходьбы, вызванные другими двигательными расстройствами (мышечной слабостью, вялыми параличами, пирамидным, мозжечковым синдромами, паркинсонизмом, гиперкинезами).

• Нарушения ходьбы, не связанные с другими неврологическими нарушениями (интегративные, или первичные, нарушения ходьбы - см. ниже соответствующий раздел).

• Психогенные нарушения ходьбы (психогенная дисбазия при истерии, депрессии и других психических расстройствах).

Наряду с этой классификацией, отражающей природу нарушения ходьбы, существует потребность и в исключительно феноменологической классификации, которая бы исходила из ключевых особенностей походки и облегчала дифференциальную диагностику. Один из вариантов описательной классификации нарушений походки представлен ниже.

• Анталгическая походка характеризуется укорочением фазы опоры на пораженную конечность (например, при поражении и ограничении подвижности суставов).

• Паралитическая (гипотоническая) походка вызвана слабостью и снижением тонуса мышц (например, переваливающаяся походка при миопатии, степпаж при полиневропатии).

• Спастическая (ригидная) походка характеризуется снижением амплитуды и замедленностью движений, необходимостью дополнительных усилий при осуществлении шаговых движений, связана с тугоподвижностью нижних конечностей вследствие повышения мышечного тонуса (при спастичности, ригидности, дистонии).
• Гипокинетическая походка характеризуется снижением скорости ходьбы и укорочением длины шага, наиболее характерна для паркинсонизма, но ее отдельные черты возможны при депрессии, апатии или психогенных расстройствах.

• Атактическая походка характеризуется неустойчивостью, компенсируемой увеличением площади опоры при ходьбе, возможна при нарушениях глубокой чувствительности, вестибулопатиях, патологии мозжечка, снижении зрения, расстройстве постуральных синергий, а также при психогенных расстройствах.

• Дискинетическая походка характеризуется наличием насильственных избыточных движений ног, туловища, головы при ходьбе, наблюдают ее при хорее, тиках, дистонии, атетозе, баллизме, миоклонии, может включать произвольные компенсирующие движения (паракинезии), направленные на удержание равновесия при ходьбе. В ряде случаев возникает и при психогенных расстройствах.

• Дисбазия характеризуется нарушением инициации и поддержания ходьбы (например, в виде застываний или семенящей ходьбы), которое часто сопровождается дефектностью постуральных синергий. Этот вариант наблюдают при паркинсонизме или лобной дисбазии (например, при нормотензивной гидроцефалии, дисциркуляторной энцефалопатии или нейродегенеративных заболеваниях).

• Смешанная походка включает черты двух или нескольких перечисленных вариантов походки.

## клиническая картина

## Нарушения ходьбы при дисфункции афферентных систем

Нарушения ходьбы могут быть вызваны расстройством глубокой чувствительности (сенситивная атаксия), вестибулярными расстройствами (вестибулярная атаксия), нарушением зрения.

• Сенситивная атаксия вызвана отсутствием информации о положении тела в пространстве и особенностях плоскости, по которой идет человек. Этот вариант атаксии может быть связан с полиневропатиями, вызывающими диффузное поражение периферических нервных волокон, несущих проприоцептивную афферентацию к спинному мозгу, или задних столбов спинного мозга, в которых волокна глубокой чувствительности восходят к головному мозгу. Больной с сенситивной атаксией идет осторожно, медленно, несколько расставляя ноги, пытаясь контролировать зрением каждый свой шаг, высоко поднимает ноги и, ощущая под стопами «ватную подушку», с силой опускает ногу всей подошвой на пол («штампующая походка»). Отличительными характеристиками сенситивной атаксии служат ухудшение ходьбы в темноте, выявление при осмотре нарушений глубокой чувствительности, усиление шаткости в позе Ромберга при закрывании глаз.

• Вестибулярная атаксия обычно сопровождает поражение вестибулярного аппарата внутреннего уха или вестибулярного нерва (периферические вестибулопатии), реже - стволовых вестибулярных структур. Она обычно сопровождается системным головокружением, дурнотой, тошнотой или рвотой, нистагмом, снижением слуха и шумом в ушах. Выраженность атаксии увеличивается при изменении положения головы и туловища, поворотах глаз. Больные избегают резких движений головой и осторожно меняют положение тела. В ряде случаев отмечается тенденция к падению в сторону пораженного лабиринта.

• Расстройство ходьбы при нарушениях зрения (зрительная атаксия) не имеет специфического характера. Походку в этом случае можно назвать осторожной, неуверенной.

• Иногда поражения различных органов чувств сочетаются, и если расстройство каждого из них слишком незначительно, чтобы вызвать существенные нарушения ходьбы, то, сочетаясь друг с другом, а иногда и со скелетно-мышеч-ными нарушениями, они могут вызвать комбинированное расстройство ходьбы (мультисенсорная недостаточность).

## Нарушения ходьбы при двигательных расстройствах

Расстройства ходьбы могут сопровождать двигательные нарушения, возникающие при заболеваниях мышц, периферических нервов, спинномозговых корешков, пирамидных трактов, мозжечка, базальных ганглиев. Непосредственными причинами нарушения ходьбы бывают мышечная слабость (например, при миопатиях), вялые параличи (при полиневропатиях, радикулопатиях, поражениях спинного мозга), ригидность вследствие патологической активности периферических двигательных нейронов (при нейромиотонии, синдроме ригидного человека и др.), пирамидный синдром (спастические параличи), мозжечковая атаксия, гипокинезия и ригидность (при паркинсонизме), экстрапирамидные гиперкинезы.

## Нарушения ходьбы при мышечной слабости и вялых параличах

Первичные поражения мышц обычно вызывают симметричную слабость в проксимальных отделах конечностей, при этом походка становится переваливающейся («утиной»), что непосредственно связано со слабостью ягодичных мышц, не способных фиксировать таз при движении противоположной ноги вперед. Для поражения периферической нервной системы (например, при полиневропатии) более характерен парез дистальных отделов конечностей, в результате которого стопы свисают и больной вынужден высоко поднимать их, чтобы не зацепиться о пол. При опускании ноги стопа шлепает о пол (степпаж, или «петушиная» походка). При поражении поясничного утолщения спинного мозга, верхнепоясничных корешков, поясничного сплетения и некоторых нервов возможна слабость и в проксимальном отделе конечностей, которая тоже будет проявляться переваливающейся походкой.

## Нарушения ходьбы при спастическом параличе

Особенности походки при спастическом парезе (спастическая походка), вызванном поражением пирамидных трактов на уровне головного или спинного мозга, объясняются преобладанием тонуса мышц-разгибателей, в результате чего нога оказывается разогнутой в коленном и голеностопном суставах и поэтому удлиненной. При гемипарезе из-за разгибательной установки ноги больной вынужден, занося ногу вперед, совершать ею маховое движение в виде полукруга, при этом туловище несколько наклоняется в противоположную сторону (походка Вернике-Манна). При нижнем спастическом пара-парезе больной идет медленно, на носках, перекрещивая ноги (вследствие повышения тонуса приводящих мышц бедер). Он вынужден раскачивать самого себя, чтобы сделать один шаг за другим. Походка становится напряженной, медленной. Нарушение походки при спастическом параличе зависит как от выраженности пареза, так и от степени спастичности. Одна из частых причин спастической походки у пожилых - спондилогенная шейная миелопатия. Кроме того, она возможна при инсультах, опухолях, черепно-мозговой травме (ЧМТ), детском церебральном параличе, демиелинизирующих заболеваниях, наследственном спастическом парапарезе, фуникулярном миелозе.

Источник KingMed

## Нарушения ходьбы при паркинсонизме

Нарушения ходьбы при паркинсонизме связаны преимущественно с гипокинезией и постуральной неустойчивостью. Для паркинсонизма особенно характерны затруднение инициации ходьбы, уменьшение ее скорости, снижение длины шага (микробазия). Снижение высоты шага приводит к шарканью. Площадь опоры при ходьбе часто остается нормальной, но иногда уменьшается или несколько увеличивается. При болезни Паркинсона в связи с преобладанием тонуса в програвитаци-онной (сгибательной) мускулатуре формируется характерная «поза просителя», которая характеризуется наклоном головы и туловища вперед, легким сгибанием в коленных и тазобедренных суставах, приведением рук и бедер. Руки прижаты к туловищу и не участвуют в ходьбе (ахейрокинез). В развернутой стадии болезни Паркинсона нередко отмечают феномен застывания - внезапную кратковременную (чаще всего от 1 до 10 с) блокаду осуществляемого движения. Застывания могут быть абсолютными или относительными. Абсолютное застывание характеризуется прекращением движения нижних конечностей (стопы «приклеиваются к полу»), в результате больной не может сдвинуться с места. Относительное застывание характеризуется внезапным сокращением длины шага с переходом на очень короткий, шаркающий шаг или топчущимися движениями ног на месте. Если туловище по инерции продолжает смещаться вперед, возникает угроза падения. Застывания чаще всего возникают в момент переключения с одной программы ходьбы на другую: в начале ходьбы («стартовая задержка»), при поворотах, преодолении препятствия, например порога, прохождении через дверь или узкий проем, перед дверью лифта, при вступлении на эскалатор, внезапном окрике и т.д. Чаще всего застывания развиваются на фоне ослабления действия препаратов леводопы (в периоде «выключения»), однако со временем у части пациентов они начинают возникать и в периоде «включения», иногда усиливаясь под действием избыточной дозы леводопы. Больные способны преодолевать застывание, переступив через какое-либо препятствие, совершив необычное движение (например, танцевальное) или просто сделав шаг в сторону. Тем не менее у многих пациентов с застываниями возникает страх падений, который заставляет их резко ограничивать свою повседневную активность.

На поздней стадии болезни Паркинсона может развиваться еще один вариант эпизодического нарушения ходьбы - семенящая ходьба. В этом случае нарушается способность удерживать центр тяжести тела в пределах площади опоры, в результате туловище смещается вперед, и, чтобы сохранить равновесие и избежать падения, больные, пытаясь «догнать» центр тяжести тела, вынуждены ускоряться (пропульсия) и могут непроизвольно перейти на быстрый короткий бегущий шаг. Склонность к застываниям, семенящей ходьбе, пропульсиям, падениям коррелирует с повышенной вариабельностью длины шага и выраженностью когнитивных нарушений, особенно лобного типа.

Выполнение когнитивных задач и даже просто разговор во время ходьбы (двойное задание), особенно на поздней стадии заболевания у больных с когнитивными нарушениями, приводит к остановке движения - это указывает не только на определенный дефицит когнитивных функций, но и на то, что они вовлечены в компенсацию стато-локомоторного дефекта (кроме того, это отражает общую закономерность, свойственную болезни Паркинсона: из двух одновременно реализуемых действий хуже выполняется более автоматизированное). Остановка ходьбы при попытке одновременно выполнить второе действие предсказывает повышенный риск падений.

У большинства пациентов с болезнью Паркинсона ходьбу можно улучшить с помощью зрительных ориентиров (например, нарисованных на полу контрастных поперечных полос) или слуховых сигналов (ритмических команд или звука метронома). При этом отмечают значительное увеличение длины шага с приближением ее к нормальным показателям, но скорость ходьбы увеличивается лишь на 10-30% в основном за счет уменьшения частоты шагов, что отражает дефектность моторного программирования. Улучшение ходьбы с помощью внешних стимулов может зависеть от активизации систем, вовлекающих мозжечок и премоторную кору и компенсирующих дисфункцию базальных ганглиев и связанной с ними дополнительной моторной коры.
При мультисистемных дегенерациях (мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе, кортикоба-зальной дегенерации и др.) выраженные нарушения ходьбы с застываниями и падениями возникают на более раннем этапе, чем при болезни Паркинсона. При этих заболеваниях, а также на поздней стадии болезни Паркинсона (возможно, по мере дегенерации холинергических нейронов в педункулопонтинном ядре) нарушения ходьбы, связанные с синдромом паркинсонизма, часто дополняются признаками лобной дисбазии, а при прогрессирующем надъядерном параличе - подкорковой астазии.

## Нарушения ходьбы при мышечной дистонии

Дистоническую походку особенно часто наблюдают у больных с идиопатической генерализованной дистонией. Первым симптомом генерализованной дистонии, как правило, бывает дистония стопы, характеризующаяся подошвенным сгибанием, подворачиванием стопы и тоническим разгибанием большого пальца, которые возникают и усиливаются при ходьбе. В последующем гиперкинез постепенно генерализуется, распространяясь на аксиальную мускулатуру и верхние конечности. Описаны случаи сегментарной дистонии, преимущественно вовлекающей мышцы туловища и проксимальных отделов конечностей, которая проявляется резким наклоном туловища вперед (дистоническая камптокормия). При использовании корригирующих жестов, а также при беге, плавании, ходьбе спиной вперед или других необычных условиях ходьбы дистонический гиперкинез может уменьшаться. Выбор и

инициация постуральных и локомоторных синергий у больных с дистонией сохранны, но их реализация дефектна из-за нарушения селективности вовлечения мышц.

## Нарушения ходьбы при хорее

При хорее нормальные движения часто прерываются потоком быстрых хаотичных подергиваний, вовлекающих туловище и конечности. Во время ходьбы ноги могут неожиданно подгибаться в коленях или подниматься вверх. Попытка больного придать хореическим подергиваниям видимость произвольных целесообразных движений приводит к вычурной, «танцующей» походке. Пытаясь сохранить равновесие, больные иногда ходят более медленно, широко расставляя ноги. Выбор и инициация постуральных и локомоторных синергий у большинства больных сохранны, но их выполнение затруднено вследствие наложения непроизвольных движений. При болезни Гентингтона, кроме того, выявляют компоненты паркинсонизма и лобной дисфункции, приводящие к нарушению постуральных синергий, уменьшению длины шага, скорости ходьбы, дискоординации.

## Нарушения ходьбы при других гиперкинезах

При акционной миоклонии равновесие и ходьба резко нарушаются из-за массивных подергиваний или кратковременных выключений тонуса мышц, возникающих при попытке опереться на ноги. При ортостатическом треморе в вертикальном положении отмечают высокочастотные осцилляции в мышцах туловища и нижних конечностях, которые нарушают поддержание равновесия, но исчезают при ходьбе, тем не менее инициация ходьбы может быть затруднена. Примерно у трети пациентов с эссенциальным тремором выявляют неустойчивость при тандемной ходьбе, которая ограничивает повседневную активность и может отражать мозжечковую дисфункцию. Причудливые изменения ходьбы описаны при поздней дискинезии, осложняющей прием нейролептиков.

## Нарушения ходьбы при мозжечковой атаксии

Характерная особенность мозжечковой атаксии - увеличение площади опоры как при стоянии, так и при ходьбе. Часто наблюдают раскачивания в латеральном и переднезаднем направлениях. В тяжелых случаях при ходьбе, а нередко и в покое наблюдают ритмичные колебания головы и туловища (титубация). Шаги неравномерны как по длине, так и по направлению, но в среднем длина и частота шагов уменьшаются. Устранение зрительного контроля (закрывание глаз) мало влияет на выраженность координаторных расстройств. Постуральные синергии имеют нормальный латентный период и временную организацию, но их амплитуда бывает чрезмерной, поэтому больные могут падать в направлении, противоположном тому, куда первоначально отклонились. Легкую мозжечковую атаксию можно выявить с помощью тандемной ходьбы. Нарушения ходьбы и позных синергий наиболее

выражены при поражении срединных структур мозжечка, при этом дискоорди-нация в конечностях может быть выражена минимально.
Причинами мозжечковой атаксии бывают мозжечковые дегенерации, опухоли, паранеопластический синдром, гипотиреоз и др. Спастичность в ногах и мозжечковая атаксия могут сочетаться (спастико-атактическая походка), что нередко наблюдают при рассеянном склерозе или краниовертебральных аномалиях.

## Интегративные (первичные) нарушения ходьбы

Интегративные (первичные) нарушения ходьбы (нарушения ходьбы высшего уровня) чаще всего возникают в пожилом возрасте и не связаны с другими двигательными или сенсорными расстройствами. Они могут быть вызваны поражением различных звеньев корково-подкоркового моторного круга (лобной коры, базальных ганглиев, таламуса), лобно-мозжечковых связей, а также функционально сопряженных с ними стволо-во-спинальных систем и лимбических структур. Поражение разных звеньев этих кругов в одних случаях может приводить к преобладанию нарушений равновесия с отсутствием или неадекватностью постуральных синергий, в других случаях - к преобладанию нарушений инициации и поддержания ходьбы.

Впрочем, чаще всего наблюдают сочетание обоих типов расстройств в различных соотношениях. В связи с этим выделение отдельных синдромов в рамках нарушений ходьбы высшего уровня условно, так как границы между ними недостаточно четки, и по мере прогрессирования заболевания один из синдромов может переходить в другой. Интегративные нарушения ходьбы в значительно большей степени изменчивы и зависимы от ситуации, свойств поверхности, эмоциональных и когнитивных факторов, чем нарушения низшего и среднего уровня. Они в меньшей степени поддаются коррекции за счет компенсаторных механизмов, неадекватность которых как раз и является их характерной чертой. Основные причины расстройств ходьбы высшего уровня приведены в табл. 4.1.

**Таблица 4.1.** Заболевания, проявляющиеся интегративными нарушениями ходьбы

| Группа заболеваний | Нозология |
|---|---|
| Сосудистые поражения головного мозга | Ишемические и геморрагические инсульты с поражением лобных долей, базальных ганглиев, среднего мозга или их связей.<br><br>Дисциркуляторная энцефалопатия (диффузное ишемиче-ское поражение белого вещества, лакунарный статус) |
| Нейродегенеративные заболевания | Прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистем-ная атрофия, кортикобазальная дегенерация, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона (поздняя стадия), лобно-височные деменции, болезнь Альцгеймера, ювенильная форма болезни Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация.<br><br>Идиопатические дисбазии |
| Инфекционные заболевания ЦНС | Болезнь Крейтцфельда-Якоба, нейросифилис, ВИЧ-энцефалопатия |
| Другие заболевания | Нормотензивная гидроцефалия.<br><br>Гипоксическая энцефалопатия.<br><br>Опухоли лобной и глубинной локализации |

J.G. Nutt и соавт. (1993) выделили пять основных синдромов нарушений ходьбы высшего уровня: осторожную походку, лобное нарушение ходьбы, лобное нарушение равновесия, подкорковое нарушение равновесия, изолированное нарушение инициации ходьбы. Мы предлагаем выделять четыре варианта интегративных нарушений ходьбы: сенильная дисбазия (соответствует «осторожной походке» по классификации J.G. Nutt и соавт.); подкорковая астазия (соответствует «подкорковому нарушению равновесия»); лобная (подкорково-лобная) дис-базия (соответствует «изолированному нарушению инициации ходьбы» и «лобному нарушению ходьбы»); лобная астазия (соответствует «лобному нарушению равновесия»).

## Сенильная дисбазия

Сенильная дисбазия - наиболее частый тип нарушения походки в пожилом возрасте. Она характеризуется укорочением и замедлением шага, неуверенностью при поворотах, некоторым увеличением площади опоры, легкой или умеренной постуральной неустойчивостью, отчетливо проявляющейся лишь при поворотах, подталкивании больного или стоянии на одной ноге, а также при ограничении сенсорной афферентации (например, при закрывании глаз). При поворотах нарушается естественная последовательность движений, в результате чего они могут совершаться всем корпусом (en block). Ноги при ходьбе бывают несколько согнуты в тазобедренных и коленных суставах, туловище наклонено вперед, что повышает устойчивость.

В целом сенильную дисбазию следует рассматривать как адекватную реакцию на предполагаемый или реальный риск падения. Так, например, идет здоровый человек по скользкой дороге или в абсолютной темноте, боясь поскользнуться и потерять равновесие. В пожилом возрасте дисбазия возникает как реакция на возрастное снижение способности поддерживать равновесие или адаптировать синергии к особенностям поверхности. Основные постуральные и локомоторные синергии при этом остаются интактными, но в силу ограничения физических возможностей используются не столь эффективно, как раньше. Как компенсаторный феномен подобный тип нарушения ходьбы может наблюдаться при самых различных заболеваниях, ограничивающих возможности передвижения или повышающих риск падений: поражениях суставов, тяжелой сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии, дегенеративных деменциях, вестибулярной или мультисенсорной недостаточности, а также навязчивом страхе потерять равновесие (астазобазофобия). При неврологическом осмотре очаговой симптоматики в большинстве случаев не выявляют. Поскольку сенильную дисбазию нередко наблюдают у здоровых пожилых людей, ее можно признать возрастной нормой, если она не приводит к ограничению повседневной активности больного или падениям. В то же время следует учитывать, что степень ограничения повседневной активности

часто зависит не столько от реального неврологического дефекта, сколько от выраженности страха перед падением.
Учитывая компенсаторный характер сенильной дисбазии, отнесение этого типа изменений ходьбы к высшему уровню, для которого как раз характерно ограничение возможностей адаптации, условно. Сенильная дисбазия отражает увеличение роли сознательного контроля и высших мозговых функций, в частности внимания, в регуляции ходьбы. При развитии деменции и ослаблении внимания может происходить дальнейшее замедление походки и нарушение устойчивости, даже при отсутствии первичных моторных и сенсорных нарушений. Сенильная дисбазия возможна не только в пожилом возрасте, но и у более молодых людей, многие авторы считают, что предпочтительнее использовать термин «осторожная ходьба».

## Подкорковая астазия

Подкорковая астазия характеризуется грубым расстройством постуральных синергий, вызванным поражением базальных ганглиев, среднего мозга или таламуса. Из-за неадекватных постуральных синергий ходьба и стояние затрудняются или становятся невозможными. При попытке встать центр тяжести не смещается в новый центр опоры, вместо этого туловище отклоняется кзади, что приводит к падению на спину. При выведении из равновесия без поддержки больной падает, как подпиленное дерево. В основе синдрома может лежать нарушение ориентации туловища в пространстве, из-за чего постуральные рефлексы вовремя не включаются. Инициация ходьбы у больных не затруднена. Даже если тяжелая постуральная неустойчивость делает самостоятельную ходьбу невозможной, при поддержке больной способен перешагивать и даже ходить, при этом направление и ритм шагов остаются нормальными, что указывает на относительную сохранность локомоторных синергий. Когда больной лежит или сидит и требования к постуральному контролю меньше, он может совершать нормальные движения конечностями.
Подкорковая астазия остро возникает при одноили двустороннем ишемическом либо геморрагическом поражении наружных отделов покрышки среднего мозга и верхних отделов моста, верхней части заднелатерального ядра таламуса и прилегающего белого вещества, базальных ганглиев, в том числе бледного шара и скорлупы. При одностороннем поражении таламуса или базальных ганглиев при попытке встать, а иногда и в положении сидя больной может отклоняться и падать в контралатеральную сторону или назад. При одностороннем поражении симптоматика обычно регрессирует в течение нескольких недель, но при двустороннем поражении бывает более стойкой. Постепенное развитие синдрома наблюдают при прогрессирующем надъядерном параличе, диффузном ишемическом поражении белого вещества полушарий, нормотензивной гидроцефалии.

## Лобная (лобно-подкорковая) дисбазия

Первичные нарушения ходьбы при поражении подкорковых структур (подкорковая дисбазия) и лобных долей (лобная дисбазия) клинически и патогенетически близки. По сути, их можно рассматривать как единый синдром. Это объясняется тем, что лобные доли, базальные ганглии и некоторые структуры среднего мозга образуют единый контур регуляции и при их поражении или разобщении (вследствие вовлечения связующих их путей в белом веществе полушарий) могут возникать похожие расстройства. Феноменологически подкорковая и лобная дисбазии многообразны, что объясняется вовлечением разных субсистем, обеспечивающих различные аспекты ходьбы и поддержания равновесия. В связи с этим можно выделить несколько основных клинических вариантов дисбазии.

**Первый вариант** характеризуется преобладанием нарушения инициации и поддержания локомоторного акта при отсутствии выраженных постуральных нарушений. При попытке начать ходьбу ноги больного «прирастают» к полу. Для того чтобы сделать первый шаг, он вынужден долго переминаться с ноги на ногу или раскачивать туловище и ноги. Синергии, которые в норме обеспечивают пропульсию и перемещение центра тяжести тела на одну ногу (с тем чтобы освободить другую для замаха), часто оказываются неэффективными. После того как начальные затруднения преодолены и больной все же сдвинулся с места, он делает несколько пробных мелких шаркающих шажков или топчется на месте, но постепенно его шаги становятся более уверенными и длинными, а стопы все легче отрываются от пола. Однако при повороте, преодолении препятствия, прохождении через узкий проем, требующих переключения двигательной программы, вновь может возникнуть относительное (топтание) или абсолютное застывание, когда стопы внезапно «прирастают» к полу. Как и при болезни Паркинсона, застывание можно преодолеть, переступив через костыль или палку, совершить обходной маневр (например, сдвинувшись в сторону) либо с помощью ритмичных команд, счета вслух или ритмичной музыки (например, марша).
**Второй вариант** лобно-подкорковой дисбазии соответствует классическому описанию marshe a petit pas и характеризуется коротким шаркающим шагом, который остается постоянным в течение всего периода ходьбы, при этом, как правило, отсутствуют выраженная стартовая задержка и склонность к застываниям.

Оба описанных варианта могут по мере прогрессирования заболевания трансформироваться в **третий вариант.** Это наиболее полный и развернутый вариант лобно-подкорковой дисбазии, при котором наблюдают сочетание нарушения инициации ходьбы и застываний с более выраженными и стойкими изменениями паттерна ходьбы, умеренной или выраженной постуральной неустойчивостью. Нередко отмечают асимметрию ходьбы: больной делает шаг ведущей ногой, а затем уже подтаскивает к ней, иногда в несколько приемов, вторую ногу, при этом лидирующая нога может меняться, а длина шагов бывает весьма вариабельной. При

поворотах и преодолении препятствий затруднения ходьбы резко нарастают, в связи с чем больной может вновь начать топтаться или застывать. Опорная нога может оставаться на месте, а другая делает серию мелких шажков.

Характерны повышенная вариабельность параметров шага, утрата способности произвольно регулировать скорость ходьбы, длину шага, высоту поднимания ног в зависимости от характера поверхности или других обстоятельств. Страх падений, возникающий у большинства таких пациентов, усугубляет ограничение подвижности. В то же время в положении сидя или лежа такие больные способны имитировать ходьбу. Другие двигательные нарушения могут отсутствовать, но в части случаев подкорковой дисбазии наблюдают брадикинезию, дизартрию, регуляторные когнитивные нарушения, аффективные расстройства (эмоциональную лабильность, притупление аффекта, депрессию). При лобной дисбазии, кроме того, нередко развиваются деменция, учащенное мочеиспускание или недержание мочи, выраженный псевдобульбарный синдром, лобные знаки (паратония, хватательный рефлекс), пирамидные знаки.
Походка при лобной и подкорковой дисбазии очень похожа на паркинсоническую. В то же время в верхней части тела никаких проявлений паркинсонизма при дисбазии нет (мимика остается живой, лишь иногда она ослаблена сопутствующей надъядерной недостаточностью лицевых нервов; движения рук при ходьбе не только не уменьшаются, а становятся иногда даже более энергичными, так как с их помощью больной пытается сбалансировать тело относительно его центра тяжести или сдвинуть с места «приросшие» к полу ноги), поэтому этот синдром получил название «паркинсонизм нижней части тела». Тем не менее это не истинный, а псевдопаркинсонизм, так как он возникает при отсутствии его основных симптомов - гипокинезии, ригидности, тремора покоя. Несмотря на существенное уменьшение длины шага, площадь опоры при дисбазии, в отличие от паркинсонизма, не уменьшается, а увеличивается, туловище не наклоняется кпереди, а остается прямым. Кроме того, в отличие от паркинсонизма, нередко наблюдают наружную ротацию стоп, способствующую повышению устойчивости больных. В то же время при дисбазии значительно реже отмечают про-, ретро-пульсии, семенящий шаг. В отличие от пациентов с болезнью Паркинсона, больные с дисбазией в положении сидя или лежа способны имитировать быструю ходьбу.

Механизм нарушения инициации ходьбы и застываний при лобной и подкорковой дисбазии остается неясным. D.E. Denny-Brown (1946) полагал, что нарушение инициации ходьбы обусловлено растормаживанием примитивного «хватательного» стопного рефлекса. Современные нейрофизиологические данные позволяют рассматривать эти расстройства как дезавтома-тизацию двигательного акта, вызванную устранением нисходящих облегчающих влияний со стороны фронтостриарного круга на стволово-спинальные локомоторные механизмы и

дисфункцией педункулопонтинного ядра, при этом решающую роль могут играть расстройства контроля за туловищными движениями.
Подкорковая дисбазия может развиться при множественных подкорковых или одиночных инсультах, вовлекающих «стратегические» в отношении локомоторных функций зоны среднего мозга, бледного шара или скорлупы, диффузном поражении белого вещества полушарий, нейродегенеративных заболеваниях (прогрессирующем надъядерном параличе, мультисистемной атрофии и др.), постгипоксической энцефалопатии, нормо-тензивной гидроцефалии, демиелинизирующих заболеваниях. Небольшие инфаркты на границе среднего мозга и моста в проекции педункулопонтинного ядра могут вызывать комбинированные нарушения, объединяющие признаки подкорковой дисбазии и подкорковой астазии.

Лобная дисбазия может возникать при двустороннем поражении медиальных отделов лобных долей, в частности при инфарктах, вызванных тромбозом передней мозговой артерии, опухолях, субдуральной гематоме, дегенеративных поражениях лобной доли (например, при лобно-височных деменциях). Раннее развитие нарушений ходьбы более характерно для сосудистой деменции, чем для болезни Альцгеймера. Тем не менее на развернутой стадии болезни Альцгеймера лобную дисбазию выявляют у значительной части пациентов. В целом лобная дис-базия чаще всего возникает не при очаговом, а при диффузном или многоочаговом поражении мозга, что объясняется избыточностью систем регуляции ходьбы, объединяющих лобные доли, базальные ганглии, мозжечок и стволовые структуры.

Сопоставление клинических особенностей изменений ходьбы и равновесия с данными МРТ у больных с дисциркулятор-ной энцефалопатией показало, что нарушения ходьбы сильнее зависят от поражения передних отделов больших полушарий (обширности лобного лейкоареоза, степени расширения передних рогов), а нарушения равновесия - от выраженности лей-коареоза в задних отделах больших полушарий. Поражения задних отделов мозга могут вовлекать не только волокна моторного круга, следующие от передней части вентролатерального ядра таламуса к дополнительной моторной коре, но и многочисленные волокна от задней части вентролатерального ядра, получающего афферентацию от мозжечка, спиноталамических и вестибулярных систем и проецирующегося на премоторную кору.

Нарушения ходьбы часто предшествуют развитию деменции, отражают более выраженные изменения подкоркового белого вещества, особенно в глубинных отделах лобной и теменной долей, более быструю инвалидизацию пациента.

В ряде случаев даже тщательное обследование не выявляет явных причин относительно изолированных нарушений ходьбы («идиопатическая» лобная дисбазия). Тем не менее последующее наблюдение за такими пациентами, как правило, позволяет диагностировать то или иное нейродегенеративное заболевание. Например,

описанная A. Achiron и соавт. (1993) «первичная прогрессирующая застывающая походка», при которой доминирующим проявлением были нарушения инициации ходьбы и застывания, другие симптомы отсутствовали, препараты леводопы были неэффективны, а методы нейровизу-ализации не выявили каких-либо отклонений, оказалась частью более широкого клинического синдрома «чистой акинезии с застываниями при ходьбе», который включает также гипо-фонию и микрографию. Патоморфологическое исследование показало, что данный синдром в большинстве случаев является формой прогрессирующего надъядерного паралича.

## Лобная астазия

При лобной астазии доминируют нарушения поддержания равновесия. Вместе с тем при лобной астазии грубо страдают как постуральные, так и локомоторные синергии. При попытке встать больные с лобной астазий не в состоянии перенести массу тела на ноги, плохо отталкиваются ногами от пола, а если им помогают встать, то они из-за ретропульсии падают назад. При попытке ходьбы их ноги перекрещиваются или слишком широко расставляются и не удерживают тело. В более легких случаях, из-за того что больной не в состоянии контролировать туловище, координировать движения туловища и ног, обеспечить в процессе ходьбы эффективное смещение и балансировку центра тяжести тела, походка становится несообразной, причудливой. У многих больных резко затруднена инициация ходьбы, но иногда она не нарушена. На повороте ноги могут перекрещиваться из-за того, что одна из них совершает движение, а вторая остается неподвижной, что может привести к падению. В тяжелых случаях из-за неправильного позиционирования туловища больные не только не в состоянии ходить и стоять, но неспособны также сидеть без поддержки или изменять положение в постели.

Парезы, нарушения чувствительности, экстрапирамидные расстройства отсутствуют или не настолько выражены, чтобы объяснить эти расстройства ходьбы и равновесия. В качестве дополнительных симптомов отмечают асимметричное оживление сухожильных рефлексов, псевдобульбарный синдром, умеренную гипокинезию, лобные знаки, эхопраксию, моторные персеверации, недержание мочи. У всех больных выявляют выраженный когнитивный дефект лобно-подкоркового типа, нередко достигающий степени деменции, который может усугублять нарушения ходьбы. Причиной синдрома могут быть тяжелая гидроцефалия, множественные лакунарные инфаркты и диффузное поражение белого вещества полушарий (при дис-циркуляторной энцефалопатии), ишемические или геморрагические очаги в лобных долях, опухоли, абсцессы лобных долей, нейродегенеративные заболевания, поражающие лобные доли.

Лобную астазию иногда ошибочно принимают за мозжечковую атаксию, но для поражений мозжечка нехарактерны перекрещивание ног при попытке ходьбы,

ретропульсии, наличие неадекватных или неэффективных постуральных синергий, причудливые попытки сдвинуться вперед, мелкий шаркающий шаг. Различия между лобной дисбазией и лобной астазией определяются в первую очередь долей постуральных расстройств. Более того, у ряда больных с астазией диспропорционально нарушена способность выполнять по команде символические движения (например, в положении лежа или сидя крутить ногами «велосипед» или описывать ногами окружность и другие фигуры, вставать в позу боксера или пловца, имитировать удар по мячу или раздавливание окурка), часто отсутствуют осознание дефекта и попытки каким-то образом корригировать его, что может указывать на апрактический характер двигательного расстройства. Эти отличия могут объясняться тем обстоятельством, что лобная астазия связана не только с поражением корково-подкоркового моторного круга и его связей со стволовыми структурами, прежде всего педун-кулопонтинным ядром, но и с дисфункцией теменно-лобных кругов, которые регулируют выполнение сложных движений, невозможных без обратной сенсорной афферентации. Разрыв связей между задними отделами верхней теменной доли и премоторной корой, контролирующими позу, аксиальные движения и движения ног, может вызывать апрактический дефект при движениях туловища и ходьбе при отсутствии апраксии в руках. В ряде случаев лобная астазия развивается в результате прогрессирования лобной дисбазии при более обширном поражении лобных долей или их связей с базальными ганглиями и стволовыми структурами.

## «Апраксия ходьбы»

Поразительная диссоциация между нарушением способности к ходьбе и сохранностью двигательных возможностей ног в положении лежа или сидя, а также связь с когнитивными расстройствами послужили предпосылкой для обозначения нарушений ходьбы высшего уровня как «апраксии ходьбы». Однако эта концепция, которая приобрела широкую популярность, встречает серьезные возражения.

У подавляющего большинства больных с «апраксией ходьбы» классические нейропсихологические тесты обычно не выявляют апраксии в конечностях. По своей функциональной организации ходьба существенно отличается от произвольных, в значительной мере индивидуализированных, приобретаемых в процессе обучения двигательных навыков, с распадом которых принято ассоциировать апраксию конечностей. В отличие от этих действий, программа которых формируется на корковом уровне, ходьба - более автоматизированный моторный акт, представляющий собой совокупность повторяющихся относительно элементарных движений, генерируемых спинным мозгом и модифицируемых стволовыми структурами. Соответственно нарушения ходьбы высшего уровня связаны не столько с распадом специфических локомоторных программ, сколько с их недостаточной активацией из-за дефицита нисходящих облегчающих влияний. В связи с этим представляется неоправданным использование термина «апраксия ходьбы» для

обозначения всего спектра нарушений ходьбы высшего уровня, которые весьма различаются феноменологически и могут быть связаны с поражением различных звеньев высшего (корково-подкоркового) уровня регуляции ходьбы. Возможно, к истинной апраксии приближаются те нарушения ходьбы, которые связаны с поражением теменно-лобных кругов, функция которых заключается в использовании сенсорной афферентации для регуляции движений. Поражение этих структур играет решающую роль в развитии апраксии конечностей.

## Психогенная дисбазия

Под психогенной дисбазией чаще всего понимают своеобразные причудливые изменения походки, наблюдаемые при истерии. Больные могут ходить зигзагом, скользить как конькобежец на катке, перекрещивать ноги по типу плетения косы, передвигаться на выпрямленных и разведенных (ходульная походка) или на полусогнутых ногах, наклонять при ходьбе туловище вперед (камптокормия) или откидываться назад, некоторые больные при ходьбе раскачиваются или имитируют дрожание. Подобная походка скорее демонстрирует хороший моторный контроль, нежели расстройство постуральной устойчивости и координации («акробатическая походка»). Иногда наблюдают подчеркнутую замедленность и застывания, имитирующие паркинсонизм.

Распознавание психогенной дисбазии может быть крайне сложным. Некоторые варианты истерических расстройств (например, астазия-абазия) внешне напоминают лобные нарушения ходьбы, другие - дистоническую походку, третьи - гемипаретическую или парапаретическую. Во всех случаях характерно непостоянство, а также несоответствие изменениям, наблюдаемым при органических синдромах (например, больные могут шаржированно припадать на больную ногу, имитируя гемипарез, либо пытаться удержать равновесие движениями рук, но при этом не ставя широко ноги). При изменении задания (например, при ходьбе назад или фланговой ходьбе) характер нарушения походки может неожиданно меняться. Походка может внезапно улучшаться, если больной полагает, что за ним не наблюдают, или при отвлечении его внимания. Иногда больные демонстративно падают (как правило, в сторону врача или от него), но при этом никогда не причиняют себе серьезных повреждений. Для психогенной дисбазии характерны также несоответствие между тяжестью симптомов и степенью ограничения повседневной активности, а также внезапные улучшения под влиянием плацебо.

В то же время диагноз психогенной дисбазии следует ставить с большой осторожностью. Некоторые случаи дистонии, пароксизмальных дискинезий, лобной астазии, поздней дискинезии, лобной эпилепсии, эпизодической атаксии могут напоминать психогенные расстройства. Проводя дифференциальную диагностику, нужно обращать внимание на наличие других истерических симптомов (например, селективной несостоятельности, ступенчатой слабости, характерного распределения

нарушений чувствительности с границей по средней линии, грубого мимопопадания в координаторных пробах, своеобразной дисфонией и т.д.), их непостоянство и связь с психологическими факторами, демонстративность личности, наличие рентной установки.

Изменения ходьбы наблюдают и при других психических расстройствах. При депрессии отмечается медленная монотонная походка с укороченным шагом. При астазобазофобии больные стараются балансировать руками, ходить коротким шагом, придерживаться за стену или опираться на костыль. При фобическом постуральном головокружении выявляется диссоциация между выраженным субъективным ощущением неустойчивости и хорошим постуральным контролем при объективном исследовании, а ходьба может внезапно ухудшаться в специфических ситуациях (при переходе через мост, попадании в пустую комнату, в магазине и т.д.).

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностику проводят в два этапа. На этапе синдромальной диагностики выявляют и анализируют особенности нарушений ходьбы и сопутствующие клинические признаки, позволяющие сделать заключение о ведущем неврологическом синдроме. В последующем, анализируя данные дополнительных методов исследования и течение заболевания, проводят нозологическую диагностику. Двигательные и чувствительные нарушения, свойственные той или иной болезни нервной системы, и попытки их компенсации часто формируют специфическую походку, которая бывает своего рода визитной карточкой заболевания, позволяющей ставить диагноз на расстоянии. Умение диагностировать заболевание по походке пациента относится к важнейшим умениям невролога.

Наблюдая за больным, следует акцентировать внимание на том, как он делает первый шаг, каковы скорость его ходьбы, длина и частота шагов, полностью ли он отрывает ноги от пола или шаркает, как меняется ходьба при поворотах, прохождении через узкий проем, преодолении препятствия, способен ли он произвольно менять скорость, высоту поднимания ног и другие параметры ходьбы (табл. 4.2). Следует отметить, как больной встает из положения сидя или лежа, как садится на стул, насколько он устойчив в позе Ромберга с открытыми и закрытыми глазами, с опущенными и вытянутыми вперед руками, при ходьбе на носках и пятках, тандемной ходьбе, при подталкивании вперед, назад или в сторону.

**Таблица 4.2.** Клиническая оценка нарушений равновесия и ходьбы

| Функции | Характеристика |
|---|---|
| Оценка равновесия (статики) | Вставание со стула и кровати (выпрямляющие синергии). Устойчивость в вертикальном положении с открытыми и закрытыми глазами на ровной и неровной поверхности, в обычной или специальной позе, например при вытягивании одной руки вперед (поддерживающие синергии). Устойчивость при спонтанном или индуцированном нарушении равновесия, например при ожидаемом или неожиданном подталкивании назад, вперед, в сторону (реактивные, спасательные и защитные синергии) |

| | |
|---|---|
| Оценка ходьбы (локомоции) | Инициация ходьбы, наличие стартовой задержки, застывания. Паттерн ходьбы (скорость, ширина, высота, регулярность, симметричность, ритмичность шагов, отрывание стоп от пола, площадь опоры, содружественные движения туловища и рук). Способность выполнять повороты при ходьбе (повороты единым корпусом, застывания, топтание и т.д.). Способность произвольно менять темп ходьбы и параметры шага.<br>Тандемная ходьба и другие специальные пробы (ходьба спиной вперед, с закрытыми глазами, с преодолением невысоких барьеров или по ступенькам, пяточно-коленная проба, движения ног в положении сидя и лежа, туловищные движения) |

Для проверки постуральной устойчивости врач обычно становится позади больного, предупреждает о своих последующих действиях и просит удержать равновесие, оставшись на месте или сделав шаг назад, после чего быстрым толчком за плечи подталкивает его на себя с такой силой, чтобы пациент сделал шаг назад (проба Тевенара). В норме пациент быстро восстанавливает равновесие, рефлекторно поднимая носки, наклоняя вперед туловище или совершая один-два быстрых корригирующих шага назад. При патологии он с трудом выравнивает равновесие, делает несколько мелких неэффективных (контрпродуктивных) шагов назад (ретропульсия) или падает безо всякой попытки удержать равновесие (как подпиленное дерево). Постуральную устойчивость обычно принято оценивать по результатам второй попытки (первая считается пробной), однако результат первой попытки может быть более информативен, так как лучше коррелирует с риском падений. Для выявления апрактического дефекта нужно попросить больного имитировать ритмические локомоторные движения в положении лежа или сидя, начертить ту или иную цифру или фигуру носком ноги либо выполнить ногой иное символическое действие (например, ударить по мячу).

На этапе нозологической диагностики в первую очередь следует выявить потенциально устранимые причины, к которым относятся интоксикации и метаболические нарушения (например, дефицит витаминов группы B), нормотензивная гидроцефалия, инфекции (например, нейросифилис). Важное значение имеет изучение течения заболевания. Пациента и его родственников следует подробно расспросить о времени появления нарушений ходьбы, темпе их прогрессирования, степени ограничения мобильности. Важно учитывать, что многие пациенты с первичным нарушением ходьбы предъявляют жалобы не на затруднения или неуверенность при ходьбе, а на головокружение или слабость. Пациента и его родственников нужно расспросить о наличии падений и обстоятельствах, при которых они возникают, страхе перед падениями. Необходимо выяснить лекарственный анамнез: нарушения ходьбы могут усугубляться под влиянием бензодиазепинов и других седативных средств, препаратов, вызывающих ортостатическую артериальную гипотензию, нейролептиков.

При остро возникших нарушениях ходьбы и равновесия необходимо исключение недостаточности внутренних органов, нарушений водно-электролитного баланса и т.д. Важное значение имеет анализ сопутствующих проявлений, которые могут указывать на поражение скелетно-мышечной, сердечнососудистой системы, органов чувств,

периферических нервов, спинного или головного мозга, психические расстройства. Для исключения ортостатической артериальной гипотензии следует измерить АД в положении лежа и стоя. Нужно не только выявить те или иные нарушения, но и соизмерить их выраженность с характером и тяжестью расстройств. Например, наличие пирамидных знаков, нарушений глубокой чувствительности или артроз тазобедренных суставов не могут объяснить походку с затрудненным началом ходьбы и частыми застываниями.

При подозрении на поражение ЦНС показано проведение нейровизуализации. С помощью КТ и МРТ головного мозга можно диагностировать сосудистые поражения мозга, нормо-тензивную гидроцефалию, ЧМТ, опухоли, некоторые нейроде-генеративные заболевания. Следует с осторожностью интерпретировать нередко выявляемые у пожилых умеренную атрофию головного мозга, тонкую перивентрикулярную полоску лейко-ареоза или единичные лакунарные очаги, которые часто отмечают и у здоровых людей пожилого возраста. При подозрении на нормотензивную гидроцефалию иногда прибегают к ликвородинамической пробе: выведение 40-50 мл ликвора может приводить к улучшению ходьбы, что предсказывает положительный эффект шунтирующей операции. При подозрении на спондилогенную миелопатию необходима МРТ шейного отдела позвоночника. Выявление интегративных нарушений ходьбы - основание для исследования когнитивных функций, особенно отражающих деятельность лобных долей, а также аффективных функций.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В лечении нарушений ходьбы решающее значение имеют меры, направленные на терапию основного заболевания. Важно выявить и провести коррекцию всех дополнительных факторов, которые могут влиять на ходьбу, включая ортопедические нарушения, хронические болевые синдромы, аффективные расстройства. Следует ограничить прием лекарственных средств, которые могут ухудшать ходьбу (например, седативных препаратов).

### Немедикаментозное лечение

Важное значение имеет лечебная гимнастика, направленная на тренировку навыков инициации ходьбы, поворотов, поддержания равновесия и т.д. Распознавание основного дефекта позволяет разработать способ его компенсации путем подключения сохранных систем. Например, можно рекомендовать комплекс специальных упражнений китайской гимнастики «тай-цзи», развивающих постуральную устойчивость. При мультисенсорной недостаточности эффективны коррекция зрительной и слуховой функции, тренировка вестибулярного аппарата, а также улучшение освещения, в том числе в ночное время.

У части больных эффективны методы коррекции шага с помощью зрительных ориентиров или ритмических слуховых команд, тренировка ходьбы на бегущей дорожке (при специальной поддержке) и т.д. Регулярная посильная физическая активность позволяет предупреждать последствия ограничения подвижности (атрофия мышц от бездействия, остеопороз, снижение компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы), которые замыкают порочный круг и затрудняют последующую реабилитацию. Существенно улучшить качество жизни больных способны образовательные программы, обучающие их, как двигаться, чтобы избежать падений, травмы при падении, как использовать ортопедические приспособления (различные варианты костылей, ходунков, специальную обувь, приспособления, корригирующие осанку, и т.д.).

## Лекарственная терапия

Лекарственная терапия зависит от этиологии нарушения ходьбы. Наилучшие результаты достигаются при лечении болезни Паркинсона дофаминергическими средствами. Под влиянием леводопы длина шага и скорость ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона существенно увеличиваются, особенно на ранних стадиях заболевания, когда нарушения ходьбы в большей степени зависят от гипокинезии и ригидности в конечностях. По мере прогрессирования заболевания в связи с нарастанием постуральной неустойчивости, аксиальных двигательных нарушений, которые в большей степени зависят от недофаминергических механизмов и относительно резистентны к леводопе, эффективность лечения снижается. При застываниях, возникающих в период «выключения», эффективны меры, направленные на увеличение длительности периода «включения» - агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы. При сравнительно редких застываниях в периоде «включения» могут потребоваться снижение дозы леводопы, которое можно компенсировать увеличением дозы агониста дофаминовых рецепторов, добавлением ингибитора моноаминоксидазы (МАО) типа В или амантадина, обучение приемам преодоления застываний, тренинг ходьбы с использованием зрительных ориентиров и ритмических слуховых сигналов, коррекция сопутствующих психопатологических изменений (прежде всего с помощью антидепрессантов). Длительное наблюдение за пациентами с болезнью Паркинсона, начинавшими лечение с леводопы или прамипексола, показало, что более раннее применение леводопы сопряжено с более низким риском развития застываний. Отмечено также, что раннее и длительное применение ингибиторов МАО типа В снижает частоту развития застываний, а также способствует их коррекции, если они уже развились. Важное значение может иметь коррекция ортостатической гипотензии. Препараты леводопы бывают полезны и при других заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма (например, при сосудистом паркинсонизме или мульти-системной атрофии), однако в этом случае их эффект в лучшем случае умеренный и

временный. Описаны отдельные случаи улучшения застываний и других нарушений ходьбы, резистентных к леводопе, под влиянием ингибиторов МАО типа В (селеги-лина и разагилина), а также амантадина.

Коррекция хореи, дистонии, миоклонии и других экстрапирамидных гиперкинезов может улучшать ходьбу, однако соответствующие антидискинетические препараты следует назначать с осторожностью, учитывая возможный негативный эффект. Например, у больных с болезнью Гентингтона нейролептики могут ослаблять гиперкинез, но способствовать ухудшению мобильности за счет нарастания брадикинезии и седативного эффекта - в этой ситуации препаратом выбора является амантадин. При дистонии нижних конечностей может быть эффективным локальное лечение ботулотоксином.

Снижение спастичности (с помощью миорелаксантов или инъекций ботулотоксина), например у больных с детским церебральным параличом, может значительно облегчить ходьбу. Однако у больных, перенесших инсульт, повышение тонуса в мышцах голени может иметь компенсаторное значение и его устранение при применении антиспастических средств будет затруднять ходьбу. Поэтому применение антиспастических средств должно ориентироваться не столько на снижение мышечного тонуса, сколько на повышение мобильности пациентов и сопровождаться физическими методами реабилитации. У больных с тяжелым нижним спастическим парапарезом (например, после спинальной травмы) или грубым спастическим гемипарезом постоянное интратекальное введение бакло-фена с помощью специальной помпы может улучшать локомоторную функцию.

Медикаментозное лечение первичных (интегративных) нарушений ходьбы остается недостаточно разработанным. По данным японских неврологов, выраженность нарушений инициации ходьбы при сосудистых и некоторых дегенеративных поражениях мозга можно уменьшить с помощью предшественника норадреналина - L-трео-3,4-дигидроксифенилсерина (L-DOPS), что соответствует и экспериментальным данным об активирующем влиянии норадренергических путей на спинальные генераторные механизмы. В ряде исследований показана эффективность амантадина, блокирующего NMDA-глутаматные рецепторы, у больных дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатией с лобной дисбазией, резистентной к препаратам леводопы. При наличии признаков апрактического дефекта препарат оказывался неэффективным.

У больных с когнитивными нарушениями и деменцией их коррекция может (прежде всего за счет усиления внимания и собранности) способствовать улучшению мобильности и повышению эффективности методов реабилитации, однако этот аспект эффективности средств, улучшающих когнитивные функции, остается мало изученным. При наличии иррационального страха перед падениями могут быть эффективны

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, особенно в сочетании с лечебной гимнастикой и рациональной психотерапией.

## Оперативное лечение

Оперативное лечение нарушений ходьбы может включать ортопедические вмешательства, декомпрессию спинного мозга при спондилогенной шейной миелопатии, шунтирующие операции при нормотензивной гидроцефалии, а также стереотаксические операции у больных с экстрапирамидными синдромами. У пациентов с болезнью Паркинсона улучшение ходьбы может быть достигнуто с помощью глубокой стимуляции мозга с введением электродов в субталамическое ядро. Показано также, что стимуляция наружного сегмента бледного шара улучшает ходьбу, тогда как стимуляция внутреннего сегмента бледного шара (обычно улучшающая другие проявления паркинсонизма) может ухудшать ее. Наиболее перспективна с точки зрения улучшения ходьбы низкочастотная стимуляция педункулопон-тинного ядра, однако на сегодняшний день ее эффективность показана лишь на небольшой выборке пациентов с болезнью Паркинсона. При генерализованной и сегментарной мышечной дистонии (как идиопатической, так и в рамках мультиси-стемных дегенераций, например при болезни Галлервордена-Шпатца), выраженного эффекта с существенным улучшением ходьбы удается добиться с помощью двусторонней стимуляции медиального сегмента бледного шара.

# Глава 5. Экстрапирамидные синдромы

Экстрапирамидные синдромы - устаревший термин, но по-прежнему широко используемый в русскоязычной литературе. К экстрапирамидным принято относить синдромы, характеризующиеся избыточными движениями или, напротив, недостаточной двигательной активностью. Первую группу синдромов называют гиперкинетическими расстройствами, вторую - гипокинетическими. Экстрапирамидные синдромы развиваются при органических поражениях ЦНС, которые не затрагивают кортикоспинальные (пирамидные) пути. В основе этих синдромов лежит дисфункция подкорковых узлов (базальных ганглиев) и их связей с другими отделами нервной системы.

Термин «гиперкинетические синдромы» не является точным синонимом термина «экстрапирамидные синдромы», так как обладает более широким смысловым содержанием и отражает избыточные движения, которые могут возникать при органическом поражении любых уровней нервной системы (периферический нерв, спинной мозг, ствол головного мозга, подкорковые узлы и мозжечок, кора головного мозга) и даже при отсутствии такого поражения (например, физиологический тремор или физиологический миоклонус, психогенные гиперкинезы). В мировой литературе используют термин «двигательные расстройства» (movement disorders), объединяющий все гипер- и гипокинетические синдромы центрального происхождения, а также атаксию, стереотипии, стартл-синдромы, синдром «чужой руки» и некоторые другие. Ниже рассматриваются гиперкинетические синдромы экстрапирамидного происхождения. Основные гиперкинетические синдромы - тремор, хорея, баллизм, дистония, миоклонус, тики. Диагностика этих синдромов осуществляется исключительно клиническим путем.

В распознавании любого гиперкинетического синдрома ключевое значение имеет анализ двигательного рисунка гиперкинеза. Кроме того, каждый из вышеперечисленных гиперкинезов по-своему нарушает сложные двигательные функции, такие как поддержание позы, речь, письмо и ходьба.

Клиническая диагностика любого гиперкинеза начинается с определения характера гиперкинеза, т.е. с процесса «узнавания» («распознавания») постоянно меняющегося во времени и пространстве двигательного феномена. Каждый гиперкинез в глазах врача - не что иное как сложно организованный моторный образ, в распознавании которого важны такие его элементы, как двигательный рисунок, топография (распределение), симметричность/асимметричность, стереотипность или ее отсутствие, скорость и амплитуда движений, связь с произвольными движениями, а также с позой или с определенными действиями.

Синдромальный диагноз - только начало диагностической работы. Следующий ее этап - определение заболевания, вызвавшего развитие гиперкинетического синдрома.

Важен учет сопутствующих симптомов, «синдромального окружения», анализ провоцирующих факторов и факторов, устраняющих или уменьшающих выраженность гиперкинеза (сон, алкоголь и др.), а также учет особенностей течения заболевания и клинической картины в целом.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### Тремор

Тремор - непроизвольные колебания какой-либо части тела, вызванные альтернирующими или синхронными сокращениями реципрокно-иннервируемых мышц. Диагностика заболевания, лежащего в основе тремора, часто представляет очень сложную задачу, для решения которой прежде всего необходимо правильное синдромальное описание тремора. В связи со сказанным большое значение придают принципам клинического описания тремора.

• Наиболее важный принцип - четкое разграничение трех типов тремора: тремора покоя, постурального тремора и интенционного дрожания. Если у одного и того же больного выявляют не только тремор покоя, но и постуральный или интенционный тремор, то все типы дрожания описывают и регистрируют как отдельные самостоятельные виды, обязательно подчеркивая относительную выраженность каждого из них. Например, у больного могут быть грубый тремор покоя, менее выраженный постуральный тремор и еще менее выраженное интенционное дрожание. Такая картина типична для выраженных дрожательных форм паркинсонизма. Эти же компоненты дрожания вне рамок паркинсонизма обычно имеют иные соотношения: преобладает либо постуральный тремор (что типично для тяжелого эссенциального тремора), либо интенционный (при поражениях мозжечка).

• Другие важные принципы описания тремора следующие. = Локализация (руки, голова, мимические мышцы, нижняя челюсть, язык, губы, щеки, голосовые связки, ноги, туловище), особенности распределения (по гемитипу, генерализованный и др.), а также иные топографические особенности (например, дрожание только большого пальца или мышц брюшной стенки, дрожание глазных яблок или ортостатический тремор, дистальная или проксимальная акцентуация дрожания, симметричность/асимметричность).

= Двигательный рисунок дрожания (флексия-экстензия; пронация-супинация; по типу «скатывание пилюль», «да-да», «нет-нет»; флэппинг).

= Амплитудно-частотные характеристики, выраженность дрожания, особенности его течения (варианты дебюта и последующая динамика).

= Синдромальное окружение тремора, т.е. описание тех неврологических симптомов, на фоне которых проявляется дрожание.

Соблюдение вышеуказанных принципов описания синдрома дрожания - необходимая предпосылка для успешной дифференциальной и нозологической диагностики тремора.

## Классификация и этиология

• Тремор покоя (3,5-6 Гц).

= Болезнь Паркинсона.

= Вторичный (симптоматический) паркинсонизм.

= Синдромы «паркинсонизма плюс» и другие наследственные дегенеративные заболевания, сопровождающиеся синдромом паркинсонизма (болезнь Вильсона-Коновалова, Галлервордена-Шпатца и др.).

• Постуральный тремор (6-12 Гц).

= Физиологический тремор.

= Усиленный (акцентуированный) физиологический тремор (при стрессе, эндокринных заболеваниях, интоксикациях).
= Доброкачественный эссенциальный тремор (4-12 Гц): аутосомно-доминантный, спорадический, в сочетании с некоторыми заболеваниями ЦНС (болезнью Паркинсона, дистонией) и периферической нервной системы

(полиневропатией, рефлекторной симпатической дистрофией).

= При органической патологии головного мозга (токсических, опухолевых и других поражениях мозжечка, болезни Вильсона-Коновалова, нейросифилисе).

• Интенционный тремор (3-6 Гц) обусловлен поражением ствола мозга, мозжечка и их связей (рассеянный склероз, дегенерации и атрофии в области ствола и мозжечка, болезнь Вильсона-Коновалова, сосудистые заболевания, опухоли, интоксикации, ЧМТ и др.).

• Рубральный тремор.

• Психогенный тремор.

## Тремор покоя

Тремор покоя обычно имеет частоту 3,5-6 Гц. Низкочастотный (чаще всего 4-5 Гц) тремор покоя относится к типичным проявлениям болезни Паркинсона, а также многих других заболеваний нервной системы, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, поэтому его часто называют паркинсоническим дрожанием. Вторичный (симптоматический) паркинсонизм (сосудистый, постэнцефалитический, лекарственный, токсический, посттравматический и т.д.) также, как правило, проявляется дрожанием (хотя оно менее характерно для сосудистых форм

паркинсонизма), которое имеет такие же характеристики, как и при болезни Паркинсона (низкочастотный тремор покоя с характерным распределением, течением и тенденцией к генерализации).

## Постуральный тремор

Постуральный тремор появляется в конечности при ее удержании в какой-либо позе. Это дрожание имеет частоту 612 Гц. К постуральному тремору относят физиологический тремор (асимптомное дрожание), усиленный (акцентуированный) физиологический тремор, возникающий при эмоциональных стрессах или других «гиперадренергических» состояниях (тиреотоксикоз, феохромоцитома, введение кофеина, норадреналина и других препаратов), эссенциальный тремор, а также тремор при некоторых органических заболеваниях головного мозга (тяжелые поражения мозжечка, болезнь Вильсона-Коновалова, нейросифилис).
К доброкачественному эссенциальному тремору в настоящее время относят не только аутосомно-доминантный и спорадический варианты эссенциального дрожания, но и его сочетания с другими заболеваниями центральной и периферической нервной системы, в том числе с дистонией, болезнью Паркинсона,

периферическими невропатиями [хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), наследственная сенсомоторная невропатия I и II типов, СГБ, уремическая, алкогольная и другие полиневропатии]. Существует несколько вариантов диагностических критериев эссенциального тремора, ниже приведен один из наиболее часто применяемых.

## **Диагностические критерии эссенциального тремора** (Rautakoppi et al., 1984)

1. Часто появляющийся (по крайней мере несколько раз в неделю) или постоянный тремор конечностей и/или головы.

2. Постуральный или кинетический характер тремора (возможно наличие и легкого интенционного компонента).

3. Отсутствие других неврологических заболеваний, способных вызывать тремор.

4. Отсутствие анамнестических указаний на лечение какими-либо препаратами, способными вызывать тремор.

5. Указания в семейном анамнезе на аналогичный тремор у других членов семьи (подтверждают диагноз).

## Интенционный тремор

Интенционное дрожание имеет характерный двигательный рисунок, частота его составляет 3-5 Гц. Интенционный тремор характерен для поражения ствола головного мозга, мозжечка и его связей (рассеянный склероз, дегенерации и атрофии мозжечка

и ствола мозга, болезнь Вильсона-Коновалова, а также сосудистые, опухолевые и токсические поражения этой области головного мозга). Их диагностика осуществляется по характерной сопутствующей неврологической симптоматике, свидетельствующей о вовлечении серого и белого вещества в ствол и мозжечок, часто с типичной картиной на КТ или МРТ.
Следует помнить, что к мозжечковым вариантам тремора относят не только интенционное дрожание, но и такие феномены, как титубация, проявляющаяся ритмическими осцилляциями головы и иногда туловища (особенно заметными, когда больной стоит), постуральный тремор проксимальных отделов конечностей (бедра или плеча).

## Рубральный тремор

Рубральный тремор (более правильное название - средне-мозговой тремор) характеризуется комбинацией тремора покоя (3-5 Гц), еще более выраженного постурального тремора и максимально выраженного интенционного дрожания (тремор интенционный > тремор постуральный > тремор покоя). Он появляется при повреждениях среднего мозга при инсульте, ЧМТ или, реже, при опухолевом либо демиелинизирующем процессе (рассеянном склерозе) в ножках мозга. Этот тремор появляется в конечностях, противоположных стороне поражения среднего мозга.

## Психогенный тремор

Психогенный тремор - один из вариантов психогенных двигательных расстройств. Клинические критерии психогенного тремора включают внезапное (обычно эмоциогенное) начало, статичное или волнообразное (но не прогрессирующее) течение, наличие спонтанных ремиссий или ремиссий, связанных с психотерапией, «комплексный» характер дрожания (в равной степени могут быть представлены все основные типы тремора), наличие клинических диссоциаций (избирательная сохранность некоторых функций конечности при наличии в ней грубого дрожания), эффективность плацебо, а также некоторые дополнительные признаки (включая жалобы, анамнез и результаты неврологического обследования), подтверждающие психогенный характер расстройства.

## Другие виды тремора

В качестве самостоятельных феноменов в литературе упоминают так называемый дистонический тремор (дрожательная спастическая кривошея, дрожательный писчий спазм), синдром «кролика» (нейролептическое дрожание нижней челюсти и губ). Феноменологически напоминают дрожание такие ритмические феномены, как астериксис (флэппинг, негативный миоклонус), миоритмия, сегментарный миоклонус, однако по механизму формирования они не относятся к тремору. Особые формы

дрожания (ортостатический тремор, «тремор улыбки», тремор голоса, тремор подбородка - гениоспазм) относят к вариантам эссенциального тремора.

## Хорея

Хорея - нерегулярные, отрывистые, беспорядочные, хаотичные, иногда размашистые, бесцельные движения, возникающие преимущественно в конечностях. Слабо выраженный хореический гиперкинез может проявляться легким двигательным беспокойством с избыточными суетливыми движениями, моторной расторможенностью, утрированной экспрессией, ужимками и неадекватными жестами. Выраженный хореический гиперкинез напоминает движения «чертика на ниточке» (либо современный молодежный танец с «разболтанной» моторикой и «неистовыми» движениями). Выраженный гиперкинез искажает мимические движения, речь, стояние и ходьбу, приводя к странной, вычурной, «клоунской» походке, которая плохо поддается адекватному описанию. В крайне тяжелых случаях хорея делает невозможным выполнение каких-либо произвольных движений. Такие больные не могут передвигаться из-за падений, они не способны обслуживать себя и становятся зависимыми от окружающих. Хореические движения в лице, вовлекающие мимические и оральные мышцы (в том числе языка и гортани), а также дыхательные мышцы препятствуют не только приему пищи, но и словесному общению.

Насильственные хореические движения могут быть как фокальными, например при оральных гиперкинезах нейролептического происхождения, так и генерализованными (что наблюдают чаще), а в ряде случаев проявляются в виде гемисин-дрома (например, гемихорея при инсульте).

## Классификация и этиология

• Первичные формы.

= Хорея Гентингтона.

= Нейроаканцитоз (хореоакантоцитоз).

= Доброкачественная (непрогрессирующая) наследственная хорея.

= Болезнь Леша-Найхана.

• Вторичные формы.

= Инфекционные заболевания (вирусные энцефалиты, нейросифилис, коклюш, туберкулезный менингит, ВИЧ-инфекция, боррелиоз).
= Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, хорея беременных, реакция на иммунизацию, хорея Сиденгама, рассеянный склероз).

= Метаболические нарушения (гипертиреоз, болезнь Ли, гипокальциемия, болезнь Фабри, гипо- и гипергликемия, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Нимана-Пика, болезнь Галлервордена-Шпатца, гомоцистинурия, фенилкетонурия, болезнь Хартнапа, глутаровая ациду-рия, ганглиозидозы, метохроматическая лейкодистро-фия, болезнь Мерцбахера-Пелицеуса, мукополисахари-дозы, болезнь Стерджа-Вебера и др.).

= Структурные повреждения головного мозга (ЧМТ, опухоли, гипоксическая энцефалопатия, инсульты).

= Интоксикации (нейролептики, ртуть, литий, леводопа, дигоксин, пероральные контрацептивы).

• Психогенная хорея.

## Первичные формы хореи

**Хорея Гентингтона** начинается чаще всего в 35-42 года (но может появиться в любом возрасте - от детского до пожилого) и характеризуется весьма типичным хореическим гиперкинезом, личностными нарушениями и деменцией. Тип наследования - аутосомно-доминантный. Заболевание начинается постепенно, появление первых насильственных движений порой трудно уловить. Чаще они появляются в области лица, напоминая произвольные двигательные автоматизмы (нахмуривание, открывание рта, высовывание языка, облизывание губ и т.п.). По мере развития болезни присоединяется гиперкинез в руках («играющие на пианино пальцы») с последующей его генерализацией, нарушением статики и походки. Присоединяющиеся нарушения речи (гиперкинетическая дизартрия) и глотания делают невозможным полноценное питание и общение. Ухудшается краткосрочная и долговременная память, снижается критика к своему состоянию, затрудняется элементарное бытовое самообслуживание, развивается и прогрессирует деменция. Глубокие рефлексы обычно оживлены на ногах, в трети случаев выявляют клонусы, типична мышечная гипотония.
Акинетико-ригидная форма (без хореи) наиболее типична для варианта с ранним началом (вариант Вестфаля), однако иногда ее наблюдают и при более позднем дебюте (в 20 лет и более).

Иногда заболевание начинается с психических нарушений в виде аффективных (чаще всего в виде депрессии), галлюцинаторно-параноидных и поведенческих нарушений и лишь спустя 1,5-2 года или позже присоединяется гиперкинетический синдром. В терминальной стадии пациенты чаще всего погибают от аспирационной пневмонии.

Дифференциальная диагностика хореи Гентингтона подразумевает исключение таких заболеваний, как болезни Альцгеймера, Крейтцфельда-Якоба, доброкачественная наследственная хорея, болезнь Вильсона-Коновалова, наследственная церебеллярная

атаксия, хореоакантоцитоз, инфаркты базальных ганглиев, поздняя дискинезия, а в ряде случаев также шизофрения и болезнь Паркинсона.

**Нейроакантоцитоз** проявляется хореей и акантоцитозом (изменением формы эритроцитов). Описаны как аутосомно-рецессивные, так и спорадические случаи заболевания. Болезнь обычно начинается на 3-м или 4-м десятилетии жизни (иногда и на 1-м). Начальные проявления - оральные гиперкинекзы с высовыванием языка, движениями губами, жеванием и другими гримасами, очень напоминающими позднюю дискинезию.

Довольно часто наблюдают неартикулируемую вокализацию, описаны случаи эхолалии (но не копролалии). Отличительной особенностью являются самоповреждения в виде непроизвольных прикусываний языка, губ и внутренних поверхностей щек. Часто отмечают хореические гиперкинезы конечностей и туловища; возможно появление также дистонических постуральных феноменов и тиков.

Болезнь отличается от хореи Гентингтона наличием слабости и атрофии в мышцах конечностей, обусловленных поражением клеток передних рогов и периферических нервов (аксональная невропатия со снижением глубоких рефлексов). В дальнейшем часто (но не всегда) наблюдают присоединение деменции и эпилептических приступов. Уровень липопротеинов в крови нормальный. Для диагностики важно выявление акантоцитоза, сопровождающегося прогрессирующим неврологическим дефицитом при нормальном уровне липопротеинов.

**Доброкачественная (непрогрессирующая) наследственная хорея без деменции**начинается в грудном или раннем детском возрасте с появления генерализованной хореи, которая прекращается только во время сна. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характерно нормальное интеллектуальное развитие. Другое отличие от ювенильной хореи Гентингтона - непрогрессирующее течение (напротив, возможно даже уменьшение выраженности хореического гиперкинеза в зрелом возрасте).

**Болезнь Леша-Найхана** связана с наследственной недостаточностью гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфера-зы, приводящей к повышенному образованию мочевой кислоты и тяжелому поражению нервной системы. Наследование Х-сцепленное рецессивное (следовательно, болеют мужчины). Дети рождаются нормальными, за исключением слабо выраженной гипотонии, однако в течение первых 3 мес жизни развивается задержка моторного развития. Далее возникают прогрессирующая ригидность конечностей и тортиколлис (или ретроколлис). На 2-м году жизни появляются лицевые гримасы и генерализованный хореический гиперкинез, а также симптомы поражения пирамидного тракта.

Позже у детей отмечают склонность к нанесению самоповреждений (они начинают кусать свои пальцы, губы и щеки). Эти компульсивные самоповреждения (приводящие к обезображиванию) весьма типичны (но не патогномоничны) для болезни Леша-Найхана. Наблюдают задержку психического развития той или иной степени выраженности.

Содержание мочевой кислоты в крови и моче повышено. Диагноз подтверждают снижение активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы в эритроцитах или культуре фибробластов.

## Вторичные формы хореи

Вторичные формы хореи могут развиться при очень многих заболеваниях: инфекционных, опухолевых, сосудистых, аутоиммунных, метаболических, токсических, травматических. Диагностика вторичного хореического синдрома при этих заболеваниях обычно не вызывает затруднений. Распознавание же природы первичного поражения строится, как правило, на комплексе клинических и параклинических методов, включающих биохимические, молекулярно-генетические, нейровизуализиру-ющие и многие другие исследования.
Наиболее частые вторичные формы - хорея Сиденгама (наблюдаемая почти исключительно в детском и юношеском возрасте) и хорея беременных.

• Малая хорея (хорея Сиденгама) обычно развивается спустя несколько месяцев после стептококковой инфекции или обострения ревматизма, когда уже отсутствуют симптомы острого периода, и связана не с васкулитом, как считалось ранее, а с аутоиммунными процессами и образованием антинейрональных антител. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков. На начальных стадиях или в легких случаях наблюдают двигательную расторможенность с гримасничаньем и утрированными жестами. В выраженных случаях генерализованный хореический гиперкинез лишает больного способности элементарного самообслуживания, расстраивает речь (дизартрия) и даже дыхание, делает невозможным передвижение и общение. В большинстве случаев генерализация гиперкинеза проходит стадию геми-хореи. Характерны мышечная гипотония, иногда создающая впечатление мышечной слабости, «тонический» или «застывающий» коленный рефлекс (феномен Гордона), эмоционально-аффективные и преходящие когнитивные расстройства. В большинстве случаев гиперкинез спонтанно регрессирует в течение 3-6 мес.

• Хорея беременных обычно развивается у первородящих, которые в детстве перенесли малую хорею. Хорею беременных в настоящее время связывают с антифосфолипидным синдромом (первичным или в рамках системной красной волчанки). Хорея обычно начинается на 2-5-м месяце беременности, редко - в послеродовом периоде, иногда она рецидивирует при последующих беременностях.

Обычно симптомы регрессируют спонтанно в течение нескольких месяцев или вскоре после родов или аборта.

Так называемая сенильная (старческая) хорея большинством авторов относится в настоящее время к сомнительным диагнозам и в классификационных схемах, как правило, отсутствует.

**Психогенная хорея** («большая хорея» - по терминологии старых авторов) не относится к экстрапирамидным синдромам и является одним из вариантов психогенных двигательных расстройств.

## Баллизм

Баллизм - редкая разновидность гиперкинезов, проявляющаяся крупноразмашистыми, резкими, бросковыми (баллистическими) движениями, совершаемыми с большой силой, преимущественно проксимальными отделами конечностей. Чаще наблюдают гемибаллизм, но также возможны монобаллизм и парабаллизм. Выделяют следующие формы баллизма.

• Первичная форма (наследственный билатеральный баллизм).

• Вторичные формы (обычно гемибаллизм).

= Инсульты.

= Объемные процессы.

= ЧМТ.

= Инфекционные поражения нервной системы.

= Интоксикации и метаболические расстройства.

= Воспалительные процессы (ангииты).

= Нейрохирургические вмешательства.

Самая частая причина - цереброваскулярные заболевания (ишемический инфаркт, внутримозговое кровоизлияние, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальное кровоизлияние, артериовенозная мальформация) с поражением субтала-мического ядра Льюиса и его связей. Гемибаллизм также описан при поражениях хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара, прецентральной извилины или таламических ядер.

Чаще всего гемибаллизм развивается при сосудистых нарушениях в бассейне задней таламоперфорирующей, задней соединительной или передней ворсинчатой артерий. Существует точка зрения, что гемибаллизм представляет вариант гемихореи (синдром «гемихореи-гемибаллизма»).

Другая частая причина гемибаллизма - объемные процессы (первичная глиома, метастатическая опухоль, кавернозная гемангиома). Клинические и параклинические признаки нарастающей внутричерепной гипертензии, а также данные нейровизуализации являются решающими в диагностике этой формы.
Описаны случаи баллизма, связанного с инфекционными заболеваниями (токсоплазмоз, сифилис, туберкулез, крипто-коккоз и ВИЧ-инфекция).

Воспалительные процессы, связанные с иммунными нарушениями, также способны приводить к баллизму (системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром, хорея Сиденгама). В основе появления баллизма при этих заболеваниях часто лежит ангиит (системная вазопатия).

Другие возможные причины включают ЧМТ (в том числе родовую травму); нейрохирургические вмешательства (таламо-томия или таламическая стимуляция; субталамотомия или суб-таламическая стимуляция; вентрикуло-перитонеальный шунт); метаболические расстройства (гипергликемия, гипогликемия); лекарственные интоксикации (антиконвульсанты, пероральные контрацептивы, леводопа, ибупрофен); туберозный склероз, кальцификацию базальных ганглиев; постиктальное состояние.

Билатеральный баллизм характерен для первичных (генетических) форм, но описан также при сосудистых, токсических, демиелинизирующих (рассеянном склерозе) и дегенеративных заболеваниях, протекающих с диффузным или многоочаговым поражением подкорковых образований.

## Дистония

Дистония - постуральное двигательное расстройство, характеризующееся патологическими (дистоническими) позами и насильственными, чаще вращательными движениями в той или иной части тела.

Классификация дистонии по особенностям ее распределения предусматривает пять возможных вариантов: фокальную, сегментарную, мультифокальную, генерализованную и гемиди-стонию.

• Фокальная дистония -наблюдаемая в каком-либо одном регионе тела: лице (блефароспазм), мышцах шеи (спастическая кривошея), руке (писчий спазм), ноге (дистония стопы) и т.д.

• Сегментарная дистония - синдром, наблюдаемый в двух рядом расположенных (смежных) областях тела (блефароспазм и оромандибулярная дистония; кривошея и торсионный спазм мышц плеча; тортипельвис и круральная дистония и т.д.).
• Мультифокальная дистония отражает такое распределение дистонических синдромов, когда они наблюдаются в двух и более областях тела, не смежных друг с

другом (например, блефароспазм и дистония стопы, оромандибулярная дистония и писчий спазм и т.п.).

• Гемидистония - синдром, складывающийся из брахи-альной и круральной дистонии на одной половине тела

(редко вовлекается и одноименная половина лица). Гемидистония - важный в практическом отношении знак, так как всегда указывает на симптоматическую (вторичную) природу дистонии и первичное органическое поражение контралатерального полушария, природа которого подлежит обязательному уточнению.

• «Генерализованная дистония» - термин, применяемый для обозначения дистонии в мышцах туловища, конечностей и лица. Лишь к этой синдромальной форме применимы термины «торсионная» и «деформирующая» мышечная дистония. Значительно преобладающие в популяции фокальные формы обозначают термином «дистония».

Между фокальными и генерализованными формами дистонии существуют весьма своеобразные взаимоотношения. Известны шесть относительно самостоятельных форм фокальной дистонии: блефароспазм, оромандибулярная дистония (краниальная дистония), спастическая кривошея (цервикальная дистония), писчий спазм (брахиальная дистония), спастическая дисфония (ларингеальная дистония), дистония стопы (круральная дистония). Редкой формой является синдром под названием «танец живота». Под относительной самостоятельностью этих форм следует понимать способность данных синдромов выступать либо в виде единственного изолированного дистонического синдрома, который никогда не генерализуется, либо в виде первого этапа болезни, за которым следует стадия распространения дистонии на другие части тела, вплоть до полной генерализации. Таким образом, фокальная дистония может быть либо самостоятельным синдромом, когда на всех этапах болезни к нему не присоединяются никакие другие дистонические синдромы, либо первым проявлением генерализованной дистонии. Связь между фокальными и генерализованными формами дистонии опосредована возрастом: чем в более старшем возрасте дебютирует заболевание, тем менее вероятна ее последующая генерализация. Например, появление спастической кривошеи у ребенка неминуемо предвещает формирование генерализованной торсионной дистонии. Спастическая кривошея в зрелом возрасте, как правило, не трансформируется в генерализованную форму.

## Классификация и этиология

Этиологическая классификация дистонии в настоящее время совершенствуется и, по-видимому, еще не приобрела окончательный вид. Она включает четыре раздела (первичная дистония, «дистония плюс», вторичная дистония, наследственно-дегенеративные формы дистонии). Мы полагаем, что она

должна быть дополнена еще одной формой - так называемой псевдодистонией. Диагностика почти всех форм дистонии исключительно клиническая.

• Первичная дистония.

• «Дистония плюс».

= Дистония с паркинсонизмом (дистония, чувствительная к леводопе, дистония, чувствительная к агонистам дофамина).

= Дистония с миоклоническими подергиваниями, чувствительная к алкоголю.

• Вторичная дистония.

= Детский церебральный паралич с дистоническими (ате-тоидными) проявлениями.

= Отставленная дистония на фоне детского церебрального паралича.

= Энцефалиты (в том числе при ВИЧ-инфекции).

= ЧМТ.

= После таламотомии.

= Повреждения ствола головного мозга (включая понтин-ный миелинолиз).

= Первичный антифосфолипидный синдром.

= Нарушения мозгового кровообращения.

= Артериовенозная мальформация.

= Гипоксическая энцефалопатия.

= Опухоль мозга.

= Рассеянный склероз.

= Интоксикации (окись углерода, цианиды, метанол, дис-ульфирам и др.).

= Метаболические расстройства (гипопаратиреоз).

= Ятрогенная (леводопа, нейролептики, препараты спорыньи, антиконвульсанты).

• Наследственные нейродегенеративные заболевания.

= X-сцепленные рецессивные заболевания (дистония-паркинсонизм, сцепленные с X-хромосомой, болезнь Мерцбахера-Пелицеуса).

= Аутосомно-доминантные заболевания (дистония-паркинсонизм с быстрым началом, ювенильный паркинсонизм, болезни Гентингтона, Мачадо-Джозефа, дентато-рубро-паллидо-льюисова атрофия, другие спиноцеребеллярные дегенерации).
= Аутосомно-рецессивные заболевания (болезни Вильсона-Коновалова, Нимана-Пика, GM1- и GM2-ганглиозидозы, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Леша-

Найхана, гомоцистинурия, глутаровая ацидемия, болезнь Хартнапа, атаксия-телеангиэктазия,

болезнь Галлервордена-Шпатца, ювенильный цероид-ный липофусциноз, нейроакантитоз и др.).

= Вероятно, аутосомно-рецессивные заболевания (семейная кальцификация базальных ганглиев, болезнь Ретта).

= Митохондриальные болезни (болезни Ли, Лебера, другие митохондриальные энцефалопатии).

= Заболевания, протекающие с синдромом паркинсонизма (болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, множественная системная атрофия, кортико-базальная дегенерация).

• Псевдодистония.

## Первичная дистония

Первичная дистония объединяет заболевания, при которых она бывает единственным неврологическим проявлением. Они подразделяются, в свою очередь, на спорадические и наследственные. Большинство форм первичной дистонии - спорадические, с началом в зрелом возрасте, причем в большинстве случаев гиперкинез фокальный или сегментарный (блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая кривошея, спастическая дисфония, писчий спазм, дистония стопы). Впрочем, в эту группу относят и наследственную генерализованную торсионную дистонию.

При первичных формах дистонии в мозге больных не находят патоморфологических изменений, поэтому их патогенез связывают с нейрохимическими и нейрофизиологическими нарушениями в основном на уровне стволово-подкорковых образований.

## «Дистония плюс»

«Дистония плюс» объединяет группу заболеваний, отличающихся как от первичной дистонии, так и от наследственно-дегенеративных форм дистонии. Как и первичная дистония, «дистония плюс» имеет в своей основе нейрохимические нарушения и не сопровождается структурными изменениями в мозге. В то же время если первичные формы проявляются «чистой» дистонией, то при «дистонии плюс», помимо дистонического синдрома, наблюдают другие неврологические синдромы. Описаны два варианта «дистонии плюс»: дистония с паркинсонизмом и дистония с миоклонусом. Дистония с паркинсонизмом включает несколько наследственных заболеваний, среди которых основной формой является так называемая леводопа-чувствительная дистония, включающая несколько отдельных генетических вариантов

(DYT5, недостаточность тирозин-гидроксилазы, недостаточность биоптерина, дистония,
чувствительная к агонистам дофамина). Второй вариант «дистонии плюс» назван миоклонической дистонией или наследственной дистонией с молниеносными подергиваниями (jerks), чувствительной к алкоголю. Предложено также название «дистония-миоклонус». Ген заболевания не установлен. Болезнь впервые описана выдающимся отечественным неврологом и нейрогенетиком С.Н. Давиденковым в 1926 г.

## Вторичная дистония

Вторичная дистония развивается главным образом как результат воздействия внешних факторов, которые вызывают повреждение мозговой ткани. Вторичная дистония может развиваться при очень многих заболеваниях и состояниях: перинатальных поражениях ЦНС, энцефалитах, ЧМТ, таламотомии, понтинном миелинолизе, антифосфолипидном синдроме, других сосудистых заболеваниях мозга, опухоли мозга, рассеянном склерозе, побочных эффектах некоторых препаратов (чаще всего леводопы), интоксикациях. Многие случаи вторичной дистонии клинически проявляются не как чистая дистония, а в сочетании с другими неврологическими синдромами.

## Наследственные нейродегенеративные заболевания

Дистония может развиваться при многих нейродегенератив-ных заболеваниях, обусловленных генетическими нарушениями. Впрочем, этиология некоторых заболеваний, причисленных к этой группе, неизвестна, однако роль генетических факторов в их генезе весьма вероятна. При нейродегенеративных заболеваниях дистония может выступать в качестве ведущего проявления, но чаще сочетается с другими неврологическими синдромами, особенно с паркинсонизмом. В эту группу входит довольно много разных, но достаточно редких заболеваний: дистония-паркинсонизм, сцепленные с Х-хромосомой (Lubag); дистония-паркинсонизм с быстрым началом; ювенильный паркинсонизм (при наличии дистонии); хорея Гентингтона; болезнь Мачадо-Джозефа (вариант спиноцеребеллярных дегенераций); болезнь Вильсона-Коновалова; болезнь Галлервордена-Шпатца; прогрессирующий надъядерный паралич; кортико-базальная дегенерация; некоторые лейкодистрофии и др.
Для диагностики многих из перечисленных заболеваний необходимы специфические биохимические и генетические тесты, цитологическое и биохимическое исследование биопта-тов тканей и другие дополнительные методы диагностики, но собственно дистонический синдром диагностируют исключительно клинически.

В отличие от диагностики других гиперкинезов, для распознавания дистонии необходим не только учет двигательного рисунка, но и тщательный анализ

динамичности гиперкинеза. Дело в том, что двигательный рисунок дистонии в отдельных регионах тела может быть настолько разным, полиморфным или нетипичным, что решающее значение в диагностике часто приобретает анализ динамичности (т.е. способности к трансформации, усилению, ослаблению или прекращению гиперкинеза под влиянием различных экзоили эндогенных влияний). Речь идет о феномене суточной флюктуации, купирующем эффекте алкоголя, эмоциогенных изменениях клинических проявлений, корригирующих жестах, парадоксальных кинези-ях, поэтапных метаморфозах некоторых дистонических синдромов и других динамических особенностях.

Следует также подчеркнуть, что больной, как правило, активно не рассказывает о вышеупомянутых проявлениях динамичности, поэтому необходим соответствующий опрос со стороны врача, что повышает шансы адекватной клинической диагностики дистонии. Все другие неврологические синдромы, внешне похожие или напоминающие дистонию (например, недистони-ческий блефароспазм, спондилогенная или миогенная кривошея, многие психогенные синдромы и т.д.), не обладают такой динамичностью.

## Псевдодистония

Псевдодистония включает состояния при различных заболеваниях, которые внешне напоминают дистонию (чаще всего в связи с наличием патологических поз), но патогенетически не относятся к истинной дистонии: синдром Сандифера (обусловлен гастроэзофагеальным рефлюксом), синдром Исаакса (синдром «броненосца»), некоторые ортопедические и спон-дилогенные заболевания, редко - эпилептические приступы. Некоторые заболевания, сопровождающиеся патологическим положением головы, также могут имитировать дистонию.

## Миоклонус

Миоклонус - внезапное, короткое, толчкообразное вздрагивание мышцы, возникающее вследствие активного мышечного сокращения (позитивный миоклонус) или (редко) падения тонуса постуральных мышц (негативный миоклонус).

Нозологической диагностике должно предшествовать адекватное синдромальное описание миоклонуса. Последний обладает несколькими сложными клиническими характеристиками. В частности, клинический анализ миоклонуса должен обязательно учитывать такие его особенности, как степень генерализации и характер распределения (локализацию), выраженность, синхронность/асинхронность, ритмичность/аритмичность, перманентность/эпизодичность, зависимость от провоцирующих стимулов, динамику в цикле «бодрствование-сон».

По вышеприведенным характеристикам миоклонические синдромы могут значительно различаться у отдельных больных. Так, миоклонус иногда ограничивается

вовлечением единственной мышцы, но чаще охватывает несколько и даже много мышечных групп, вплоть до полной генерализации. Миоклонические вздрагивания могут быть строго синхронными в разных мышцах либо асинхронными, большей частью они аритмичны и могут сопровождаться либо не сопровождаться движением в суставе. Их выраженность способна варьировать от едва заметного сокращения до резкого общего вздрагивания, способного привести к падению больного. Миоклонии могут быть одиночными или повторяющимися, очень стойкими либо флюктуирующими или строго пароксизмальными (например, эпилептические миоклонии). Осцилляторный миоклонус отличается внезапными («взрывными») движениями, длящимися несколько секунд, они обычно вызываются неожиданными стимулами или активными движениями. Выделяют спонтанные миоклонии (или миоклонии покоя) и рефлекторные, провоцируемые сенсорными стимулами разной модальности (зрительными, слуховыми или соматосенсорными). Существуют миоклонии, вызываемые произвольными движениями (акционные, интенционные и постуральные миоклонии). Наконец, известны миоклонии, зависящие и не зависящие от цикла «бодрствование-сон» (исчезающие и не исчезающие во сне, появляющиеся только во время сна).
По распределению выделяют фокальный, сегментарный, мультифокальный и генерализованный миоклонус (аналогично синдромальной классификации дистонии).

Представленную выше клиническую характеристику мио-клонуса (или, иначе говоря, синдромальный анализ) обычно дополняют патофизиологической и этиологической классификацией.

## Патофизиологическая классификация

**Патофизиологическая классификация** миоклонуса указывает на источник его генерации в нервной системе:

• корковый (соматосенсорная кора);

• подкорковый (между корой и спинным мозгом);

• стволовой (ретикулярный);

• спинальный;

• периферический (при поражении спинальных корешков, сплетений и нервов).

Подкорковый и стволовой миоклонус некоторые авторы объединяют в одну группу.

• Корковым миоклониям предшествуют изменения на ЭЭГ в форме спайков, комплексов «спайк-медленная волна» или медленных волн. Латентный период между ЭЭГ- и ЭМГ-разрядами соответствует времени проведения возбуждения по пирамидному тракту. Корковый миоклонус может быть спонтанным, провоцируемым движением (корковый акци-онный миоклонус) или внешними стимулами (корковый

рефлекторный миоклонус). Он может быть фокальным, мультифокальным или генерализованным. Корковый мио-клонус чаще бывает дистальным и возникает в сгибателях; часто сочетается с кожевниковской эпилепсией, джексо-новскими и вторично-генерализованными тонико-клони-ческими приступами. Отмечают патологическое увеличение амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) (вплоть до формирования гигантских ССВП). Кроме того, при корковом миоклонусе значительно усилены полисинаптические длиннопетлевые (long-loop) рефлексы.

• При подкорковом миоклонусе временные связи между ЭЭГ и ЭМГ не прослеживаются. Разряды на ЭЭГ могут следовать за миоклониями или вовсе отсутствовать. Подкорковый миоклонус может генерироваться таламусом и проявляется генерализованными, часто билатеральными миоклониями.

• Ретикулярный миоклонус генерируется в стволе мозга вследствие повышенной возбудимости каудальной части ретикулярной формации, в основном гигантоклеточного ядра, откуда импульсы распространяются каудально (к спинальным мотонейронам) и рострально (к коре). Ретикулярный миоклонус часто характеризуется генерализованными аксиальными подергиваниями, при этом проксимальные мышцы вовлекаются больше, чем дистальные. У некоторых больных он может быть фокальным. Ретикулярный миоклонус бывает спонтанным, акционным и рефлекторным. В отличие от коркового, при ретикулярном миоклонусе отсутствуют связь между изменениями на ЭЭГ и ЭМГ, а также гигантские ССВП. Усилены полисинаптические рефлексы, но не корковый вызванный ответ. Ретикулярный миоклонус может напоминать усиленный стартл-рефлекс (первичная гиперэкплексия).

• Спинальный миоклонус может возникать при инфарктах, воспалительных и дегенеративных заболеваниях, опухолях, травмах спинного мозга, спинальной анестезии и т.д. В типичных случаях он фокальный или сегментарный, спонтанный, ритмичный, не чувствителен к внешним стимулам и, в отличие от миоклоний церебрального происхождения, не исчезает во время сна. При спинальном мио-клонусе ЭМГ активность сопровождает каждое мышечное сокращение, а ЭЭГ-корреляты отсутствуют.

Если патофизиологическую классификацию попытаться привязать к конкретным заболеваниям, то она будет выглядеть следующим образом.

• Корковый миоклонус: опухоли, ангиомы, энцефалиты, метаболические энцефалопатии. Среди дегенеративных заболеваний в эту группу входят прогрессирующие мокло-нус-эпилепсии (синдром MERRF, синдром MELAS, липидо-зы, болезнь Лафоры, цероидный липофусциноз, семейный корковый миоклонический тремор, болезнь Унферрихта-Лундборга с вариантами балтийского и средиземноморского миоклонуса, целиакия, синдром Ангельмана, дентато-рубро-

паллидо-льюисова атрофия), ювениль-ная миоклоническая эпилепсия, постаноксический мио-клонус Лэнса-Эдамса, болезнь Альцгеймера, болезнь Крейтцфельда-Якоба, хорея Гентингтона, оливопонтоце-ребеллярная дегенерация, кортико-базальная дегенерация. Кожевниковская эпилепсия, помимо клещевого энцефалита, может быть связана с энцефалитом Расмуссена, инсультом, опухолями и, в редких случаях, с рассеянным склерозом.

• Подкорковый миоклонус: болезнь Паркинсона, множественная системная атрофия, кортико-базальная дегенерация. К этой группе следует отнести велопалатинный миоклонус (идиопатический, при инсульте, опухолях, рассеянном склерозе, ЧМТ, нейродегенеративных заболеваниях).

• Спинальный миоклонус: воспалительная миелопатия, опухоли, травмы, ишемическая миелопатия и др.

• Периферический миоклонус: повреждения периферических нервов, сплетений и корешков.

## Этиологическая классификация

Следует отметить, что патофизиологический механизм некоторых миоклонических синдромов до сих пор плохо известен, поэтому более удобной для врача следует считать, по-видимому, этиологическую классификацию, подразделяющую миоклонус на четыре группы: физиологический, эссенциальный, эпилептический, симптоматический (вторичный).

• Физиологический миоклонус.

= Миоклонии сна (засыпания и пробуждения).

= Миоклонии испуга.

= Миоклонии, вызванные интенсивной физической нагрузкой.

= Икота (некоторые ее варианты).

= Доброкачественные младенческие миоклонии при кормлении.

• Эссенциальный миоклонус.

= Наследственный синдром миоклонуса-дистонии (множественный парамиоклонус Фридрейха или миоклони-ческая дистония).

= Ночной миоклонус (периодические движения конечностей, синдром беспокойных ног).

• Эпилептический миоклонус.

= Кожевниковская эпилепсия. = Миоклонические абсансы.

= Инфантильные спазмы.

= Синдром Леннокса-Гасто.

= Ювенильная миоклоническая эпилепсия Янца.

= Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия и некоторые другие эпилепсии раннего возраста.

• Симптоматический миоклонус.

= Болезни накопления: болезнь телец Лафоры, $GM_2$-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса), цероидный липофус-циноз, сиалидоз, болезнь Гоше.
= Наследственные дегенеративные заболевания мозжечка, мозгового ствола и спинного мозга (спиноцеребеллярные дегенерации): балтийский миоклонус (болезнь Унферрихта-Лундборга), средиземноморский миокло-нус (синдром Рамзая Ханта), атаксия Фридрейха, атаксия-телеангиэктазия.

= Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением базальных ганглиев: болезнь Вильсона-Коновалова, торсионная дистония, болезнь Галлервор-дена-Шпатца, кортико-базальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, хорея Гентингтона, множественная системная атрофия и др.

= Дегенеративные деменции: болезнь Альцгеймера, болезнь Крейтцфельда-Якоба.

= Вирусные энцефалиты: герпетический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит, энцефалит Экономо, арбовирусный энцефалит и др.

= Метаболические энцефалопатии (в том числе митохон-дриальные, а также при печеночной или почечной недо-

статочности, диализном синдроме, гипонатриемии, гипогликемии и др.).

= Токсические энцефалопатии (интоксикации висмутом, антидепрессантами, анестетиками, литием, антиконвульсантами, леводопой, ингибиторами МАО, нейролептиками).

= Энцефалопатии, вызванные воздействием физических факторов: постгипоксический синдром Ланца-Эдамса, посттравматический миоклонус, тепловой удар, электрошок, декомпрессия.

= Фокальное поражение ЦНС: инсульт, нейрохирургические операции, опухоли, ЧМТ.

= Повреждения спинного мозга.

• Психогенный миоклонус.

## Физиологический миоклонус

Физиологический миоклонус может возникать при определенных обстоятельствах у здорового человека. В эту группу относят миоклонии сна (засыпания и пробуждения); миокло-нии испуга; миоклонии, вызванные интенсивной физической нагрузкой; икоту (некоторые ее варианты) и доброкачественные миоклонии младенцев при кормлении.
• Иногда естественные физиологические вздрагивания при засыпании и пробуждении у тревожных людей могут стать поводом для опасений и невротических переживаний, однако они легко устраняются рациональной психотерапией.

• Миоклонии испуга могут быть не только физиологическими, но и патологическими (стартл-синдром, см. ниже).

• Интенсивная физическая нагрузка способна вызывать единичные транзиторные миоклонические сокращения доброкачественного характера.

• Икота - частый феномен. В основе этого симптома лежит миоклоническое сокращение диафрагмы и дыхательных мышц. Миоклония может быть как физиологической (например, после переедания), так и патологической (при заболеваниях ЖКТ или, реже, органов грудной клетки), в том числе при заболеваниях нервной системы (раздражении диафрагмального нерва, поражении ствола головного мозга или повреждении верхних шейных сегментов спинного мозга). Икота может быть вызвана токсическими влияниями. Наконец, она может быть и чисто психогенной.

## Эссенциальный миоклонус

Эссенциальный миоклонус - довольно редкое наследственное заболевание. Существуют как семейные (наследование ауто-

сомно-доминантное), так и спорадические формы. Болезнь начинается на 1-й или 2-й декаде жизни и не сопровождается другими неврологическими и психическими нарушениями, изменения на ЭЭГ отсутствуют. Клинические проявления включают нерегулярные, аритмичные и асинхронные подергивания и вздрагивания с мультифокальным или генерализованным распределением миоклоний. Последние усиливаются произвольными движениями. ССВП не увеличены даже во время миокло-нического движения, что свидетельствует о его подкорковом происхождении. Это заболевание до недавнего времени называлось множественным парамиоклонусом Фридрейха. Поскольку при нем возможны дистонические симптомы (так называемый дистонический миоклонус), а сам синдром чувствителен к алкоголю, множественный парамиоклонус и миоклоническую дистонию сегодня считают одним и тем же заболеванием и называют наследственным синдромом миоклонуса-дистонии.
Еще одной формой эссенциального миоклонуса считают ночной миоклонус, известный под названием «периодические движения конечностей» (термин, предложенный в Международной классификации нарушений сна). Это расстройство не является истинным миоклонусом, хотя и включено в современные классификации миоклонических синдромов. Заболевание характеризуется эпизодами повторяющихся,

стереотипных движений в ногах в виде разгибания и сгибания в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, которые возникают во время поверхностных (I-II) стадий сна и часто сопровождаются дис-сомническими расстройствами. Движения не сопровождаются изменениями на ЭЭГ или пробуждением. Периодические движения во сне могут сочетаться с синдромом беспокойных ног. Последний характеризуется внезапно наступающими и быстро нарастающими парестезиями в ногах, возникающими обычно перед началом сна и вызывающими непреодолимую потребность двигать ногами. Короткое движение ногой моментально устраняет ощущение дискомфорта. При обоих синдромах обычно эффективны препараты леводопы, бензодиазепины (чаще клоназепам) и опиаты.

## Эпилептический миоклонус

При эпилептическом миоклонусе в клинической картине доминируют миоклонические приступы, однако отсутствуют признаки энцефалопатии, по крайней мере в начальных стадиях. Эпилептический миоклонус может проявляться в виде изолированных эпилептических миоклонических подергиваний при *epilepsia partialis continua* (кожевниковской эпилепсии), фотосенситивной эпилепсии, идиопатическом «стимул-чувствительном» миоклонусе, миоклонических абсансах. К этой группе относят и группу детских миоклонических эпилепсий с более развернутыми проявлениями: инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто, ювенильную миоклоническую эпилепсию Янца, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, раннюю миоклоническую энцефалопатию, доброкачественную миоклоническую эпилепсию младенцев.

**Кожевниковская эпилепсия** *(epilepsia partialis continua)* первоначально описана как один из вариантов хронической формы клещевого весенне-летнего энцефалита, она проявляется постоянными фокальными низкоамплитудными ритмичными клоническими мышечными сокращениями (корковый миоклонус), вовлекающими одну часть тела. Чаще вовлекаются мышцы лица и дистальных отделов конечностей. Подергивания постоянны, они продолжаются обычно много дней и даже лет, иногда наблюдают вторичную генерализацию в тонико-клонический приступ. Аналогичный синдром, но с прогрессирующим течением, описан при более диффузном полушарном поражении (хронический энцефалит Расмуссена), его нозологическая самостоятельность остается спорной. Синдром кожевниковской эпилепсии описан также при таких заболеваниях, как абсцесс, гранулема, инсульт, субдуральная гематома, опухоль, ЧМТ, некетотическое гипергликемическое состояние (особенно при наличии гипонатриемии), печеночная энцефалопатия, рассеянный склероз, синдром MELAS. Описаны и ятрогенные формы (пенициллин* и др.).

**Миоклонические абсансы.** Средний возраст начала эпилепсии с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари) - 7 лет (от 2 дет до 12,5 года).

Внезапное начало абсанса сопровождается билатеральными ритмическими миоклоническими вздрагиваниями, которые наблюдают в мышцах плечевого пояса, руках и ногах, мышцы лица вовлекаются в меньшей степени. Движения могут нарастать в интенсивности и приобретать тонический характер. Короткие вздрагивания (jerks) и тонические сокращения могут быть симметричными или преобладать на одной стороне, вызывая поворот головы и туловища. Во время приступа также возможны остановка дыхания и непроизвольное мочеиспускание. Утрата сознания во время абсанса может быть полной или парциальной. Каждый эпизод миокло-нического абсанса может продолжаться от 10 до 60 с. Припадки могут возникать много раз в день, они учащаются в утренние часы (в течение 1-3 ч после пробуждения). В редких случаях наблюдают эпизоды статуса миоклонических абсансов. В большинстве случаев абсансы сочетаются с генерализованными судорожными приступами, которые обычно характеризуются невысокой частотой (примерно 1 раз в месяц или реже). Часто наблюдают снижение интеллекта. Довольно типична резистентность к антиконвульсантам. Этиология неизвестна, иногда отмечают генетическую предрасположенность.

**Инфантильные спазмы** (синдром Уэста) относят к воз-растзависимым эпилепсиям. Первые проявления заболевания возникают в 4-6 мес. Синдром характеризуется типичными приступами, задержкой умственного развития и гипсаритми-ей на ЭЭГ (нерегулярной высоковольтной медленной спайк-волновой активностью), что и легло в основу триады Уэста. Инфантильные спазмы обычно характеризуются симметричными, билатеральными, внезапными и короткими сокращениями типичных групп мышц (флексорные, экстензорные и смешанные спазмы). Чаще наблюдают флексорные спазмы, которые проявляются коротким поклоном (если вовлекаются мышцы живота), при этом руки совершают движение приведения или отведения. Приступы наклонов туловища и приведения рук напоминают восточное приветствие и получили название «салаамовы приступы». Частота приступов сильно варьирует (в тяжелых случаях они возникают несколько сотен раз в сутки). Большинство приступов группируются в кластеры, они чаще возникают утром после пробуждения или при засыпании. Во время приступа иногда наблюдают девиацию глаз и нистагмо-идные движения. Инфантильные спазмы могут быть вторичными (симптоматическими), идиопатическими и криптогенными. Вторичные формы описаны при перинатальных поражениях, инфекциях, церебральных мальформациях, туберозном склерозе, травмах, врожденных нарушениях метаболизма, дегенеративных заболеваниях. Инфантильные спазмы следует дифференцировать с доброкачественными неэпилептическими инфантильными спазмами (доброкачественный миоклонус младенцев), последний не сопровождается эпилептическими разрядами на ЭЭГ и самостоятельно проходит в ближайшие годы (до 3 лет). В дальнейшем у 55-60% детей с инфантильными спазмами могут возникать другие типы приступов (синдром Леннокса-Гасто).

**Синдром Леннокса-Гасто** характеризуется типичными изменениями на ЭЭГ [разряды комплексов «спайк-медленная волна» с меньшей частотой (2 Гц), чем при типичных абсансах (3 Гц)], задержкой психического развития и особыми типами приступов, включая миоклонические вздрагивания, атипичные абсансы и астатические припадки (эпилептические дроп-атаки, акинетические припадки).

Синдром обычно начинается с внезапных падений, припадки становятся частыми, возникают эпилептические статусы, ухудшаются интеллектуальные функции, возможны расстройства личности и хронические психозы. Примерно у 70% детей с этим синдромом наблюдают тонические припадки. Они короткие, продолжаются несколько секунд и проявляются флексорны-ми движениями головы и туловища либо разгибательными движениями, а также девиацией глаз или падением больного. Припадки могут быть асимметричными или преимущественно односторонними. Иногда за тонической стадией следует автоматическое поведение. Большинство тонических припадков развивается во сне.

Атипичные абсансы наблюдают приблизительно у трети больных с синдромом Леннокса-Гасто. Они более длительные, чем типичные абсансы, и сопровождаются разнообразными двигательными феноменами (киваниями, миоклонусами в лице, постуральными феноменами и др.). Помимо атонических и тонических припадков, типичны миоклонические и миокло-нически-атонические приступы, также приводящие к падениям больного (эпилепсии с миоклонически-астатическими припадками). Возможны и другие типы припадков (генерализованные тонико-клонические, клонические; парциальные припадки наблюдают реже). Сознание обычно остается ясным. Этиологически 70% случаев синдрома Леннокса-Гасто связаны с перинатальными повреждениями.

**Ювенильная миоклоническая эпилепсия Янца** («импульсивные petit mal») начинается на 2-й декаде жизни (чаще всего в 12-24 года) и характеризуется миоклоническими приступами, временами связанными с генерализованными тонико-клониче-скими припадками и/или абсансами. Доминируют миоклони-ческие приступы, характеризующиеся внезапными короткими билатерально-симметричными и синхронными мышечными сокращениями. Движения захватывают главным образом плечи и руки, реже мышцы туловища и ног. Припадки единичные или группируются в кластеры. Больной может упасть на колени в припадке. Во время миоклонических припадков сознание остается сохранным, даже если они появляются серией или в картине миоклонического эпилептического статуса.
Генерализованные тонико-клонические приступы в большинстве случаев появляются после начала миоклонических припадков (в среднем через 3 года).

В типичных случаях припадок начинается с миоклонических подергиваний, нарастающих по интенсивности до генерализованного миоклонуса, который

переходит в генерализованный тонико-клонический припадок. Эта типичная картина получила название «миоклонический grand mal», («импульсивный grand mal», «клонико-тонико-клонический припадок»). Приступы появляются почти исключительно после утреннего пробуждения.

Абсансы обычно наблюдают в атипичном варианте и появляются у 15-30% больных в среднем возрасте 11,5 года. Интеллект обычно не страдает.

**Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенцев** начинается на 1-м году жизни. Сначала имеют место генерализованные или односторонние клонические приступы без продромальных симптомов. Миоклонические подергивания и парциальные приступы обычно появляются позже. Миоклонические приступы часто появляются в голове или одной руке, а потом трансформируются в генерализованные; возникают они обычно несколько раз в день. Также могут появиться атипичные абсансы и сложные парциальные приступы с атоническими или адверсив-ными феноменами либо автоматизмами. Характерны отставание в психомоторном развитии и появление прогрессирующего неврологического дефицита в виде атаксии и пирамидного синдрома. У 15-25% больных выявляют наследственную отягощенность по эпилепсии. МРТ специфических отклонений не выявляет.

**Ранняя миоклоническая энцефалопатия** начинается на 1-м месяце жизни. Характерно раннее начало парциальных миоклонических эпилептических вздрагиваний, к ним присоединяются простые парциальные приступы (девиация глаз, апноэ и др.), затем более массивный или генерализованный миоклонус, тонические спазмы (возникают позже) и другие типы припадков. Характерны гипотония мышц туловища, двусторонние пирамидные знаки, возможно вовлечение периферических нервов. Нарушается психомоторное развитие. Ребенок либо умирает в первые 2 года жизни, либо впадает в персистирующее вегетативное состояние. Этиология точно не известна.

**Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенцев** обычно начинается с миоклонических вздрагиваний у нормального в прочих отношениях ребенка в возрасте между 4 мес и 3 годами. Чаще болеют мальчики. Миоклонические вздрагивания могут быть слабозаметными, но со временем становятся очевидными. Постепенно припадки генерализуются, вовлекая туловище и конечности, что приводит к кивательным движениям головы и подъему рук в стороны, а также флексии нижних конечностей. Может наблюдаться девиация глаз вверх, возможно также внезапное падение больного. Миоклонические приступы короткие (1-3 с), могут возникать несколько раз в день. Сознание обычно остается сохранным. Другие типы припадков отсутствуют.

## Симптоматический миоклонус

Симптоматический (вторичный) миоклонус развивается в рамках различных неврологических заболеваний (см. выше раздел «Этиологическая классификация»).

**Болезни накопления** представлены рядом заболеваний, при которых выявляется характерный набор синдромов в виде эпилептических припадков, деменции, миоклонуса и некоторых неврологических и других проявлений. Многие из этих болезней начинаются в младенческом или детском возрасте.

• Болезнь Лафоры - редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание дебютирует в 6-19 лет. Характерны генерализованные тонико-клониче-ские эпилептические приступы, которые нередко сочетаются с парциальными затылочными пароксизмами в виде простых зрительных галлюцинаций, появления скотом или более сложных зрительных расстройств. Зрительные пароксизмы - характерный признак болезни Лафоры, у 50% пациентов они возникают уже на ранних стадиях заболевания. Вскоре развивается тяжелый миоклонический синдром, который нередко затушевывает присоединившуюся атаксию. Описана транзиторная корковая слепота. В терминальной стадии развивается тяжелая деменция, больные прикованы к постели. На ЭЭГ - эпилептическая активность в виде комплексов «спайк-медленная волна» и «полиспайк-медленная волна», особенно в затылочных областях. В диагностике большое значение придают обнаружению телец Лафоры в биоптате кожи в области предплечья (при световой микроскопии). Летальный исход наступает через несколько лет от начала болезни.
• GM2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и дебютирует на 1-м году жизни с задержки психического развития, в неврологическом статусе выявляют прогрессирующую генерализованную гипотонию, слепоту, утрату всех произвольных движений. Гипотония сменяется спастичностью и описто-тонусом, развиваются эпилептические генерализованные и парциальные миоклонические приступы, гелолепсия. При осмотре глазного дна выявляют симптом «вишневой косточки». Больные умирают на 2-3-м году жизни.

• Цероидный липофусциноз характеризуется отложением липопигментов в ЦНС, гепатоцитах, сердечной мышце, сетчатке. Выделяют несколько типов цероидного липо-фусциноза: инфантильный, поздний инфантильный, ранний ювенильный (или промежуточный), ювенильный, взрослых. При всех вариантах центральным проявлением становится прогрессирующая миоклонус-эпилепсия. Электронная микроскопия кожи и лимфоцитов выявляет характерные профили в виде «отпечатков пальцев».

• Сиалидоз.

= Миоклонус с «вишневой косточкой» относится к сиалидозу I типа. В основе заболевания лежит дефицит нейраминидазы (тип наследования - аутосомно-рецессивный). Заболевание начинается между 8 и15 годами. Основные симптомы: нарушения зрения, миокло-нии и генерализованные эпилептические приступы. Миоклонус наблюдают в покое, он усиливается при произвольных движениях и прикосновении. Сенсорная стимуляция провоцирует развитие массивных билатеральных миоклоний. Наиболее типичным симптомом является миоклонус мимической мускулатуры: спонтанный, нерегулярный, с преимущественной локализацией вокруг рта. Лицевой миоклонус сохраняется во время сна. Характерна атаксия. На глазном дне - симптом «вишневой косточки», иногда - помутнение стекловидного тела. Течение прогрессирующее. На ЭЭГ - комплексы «спайк-медленная волна», совпадающие с генерализованными миоклониями.
= Другая редкая форма сиалидоза - галактосиалидоз. Характеризуется недостаточностью галактозидазы (определяют в лимфоцитах и фибробластах), что проявляется наличием умственной отсталости, ангиокера-томой, хондродистрофией и низкорослостью, эпилептическими припадками и миоклоническим гиперкинезом.

• Болезнь Гоше известна в трех формах: инфантильной (тип I), ювенильной (тип II) и хронической (тип III). Именно III тип иногда может проявляться прогрессирующей миоклонус-эпилепсией, а также спленомегалией, снижением интеллекта, мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом. На ЭЭГ - эпилептическая активность в виде комплексов «полиспайк-медленная волна», в отдельных случаях увеличивается амплитуда ССВП. В биоптатах различных органов, лимфоцитах и костном мозге обнаруживают накопления глюкоцереброзида.

## **Наследственные дегенеративные заболевания мозжечка, мозгового ствола и спинного мозга** (спиноцеребеллярные дегенерации)

• Болезнь Унферрихта-Лундборга - наиболее известная форма так называемых прогрессирующих миоклонус-эпи-лепсий. Детально исследованы две популяции пациентов с этой болезнью: в Финляндии (этот вариант миоклонуса недавно назван балтийским миоклонусом) и марсельской группе (синдром Рамзая Ханта, также называемый средиземноморским миоклонусом). Оба варианта обладают схожими клинической картиной, возрастом начала болезни и типом наследования (аутосомно-рецессивный). Примерно в 85% случаев болезнь начинается на 1-2-й декаде жизни (6-15 лет). Основные синдромы - миоклонический и эпилептический. Эпилептические приступы чаще носят клонико-тонико-клонический характер. Акционный мио-клонус постепенно прогрессирует и становится основным дезадаптирующим фактором. Миоклонус может трансформироваться в припадок. Также возможны слабовыраженная атаксия и медленно прогрессирующее снижение интеллекта. Другие неврологические симптомы нехарактерны.

• Атаксия Фридрейха, помимо других симптомов, может проявляться и миоклоническим синдромом. Заболевание начинается до завершения пубертата (в среднем 13 лет), типичны медленно прогрессирующая атаксия (сенситивная, мозжечковая или смешанная), пирамидный синдром, дисбазия, дизартрия, нистагм и соматические нарушения (кардиомиопатия, сахарный диабет, деформации скелета, в том числе стопа Фридрейха).

## Наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением базальных ганглиев

• Болезнь Вильсона-Коновалова часто развивается в молодом возрасте на фоне симптомов печеночной дисфункции и проявляется полиморфными неврологическими (различные варианты тремора, хореи, дистонии, акинетико-ригидного синдрома, миоклонуса), психическими и соматическими (геморрагический синдром) расстройствами. Исследование медно-белкового обмена и выявление кольца Кайзера-Флейшера позволяют поставить правильный диагноз.

• Торсионная дистония довольно часто сочетается с мио-клонусом (как и с тремором), но особенно характерно такое сочетание для симптоматической миоклонической дистонии (болезнь Вильсона-Коновалова, постэнцефалитический паркинсонизм, лизосомные болезни накопления, отставленная постаноксическая дистония и др.) и наследственного синдрома дистонии-миоклонуса.

• Болезнь Галлервордена-Шпатца - редкое семейное заболевание, начинающееся в детстве (до 10 лет) и характеризующееся прогрессирующей дисбазией (деформация стоп и медленно нарастающая ригидность в конечностях), дизартрией и деменцией. У 50% больных обнаруживают те или иные гиперкинезы (хорею, дистонию, миоклонус). В отдельных случаях описаны спастичность, эпилептические приступы, пигментный ретинит, атрофия зрительного нерва. На КТ или МРТ - картина поражения бледного шара в связи с накоплением железа («глаза тигра»).

• Кортико-базальная дегенерация относится к заболеваниям, при которых миоклонус считают довольно типичным симптомом. Прогрессирующий акинетико-ригидный синдром у больного зрелого возраста, сопровождающийся непроизвольными движениями (миоклонус, дистония, тремор) и латерализованной корковой дисфункцией (апраксия конечности, синдром «чужой руки», расстройства сложных видов чувствительности), позволяет заподозрить кортико-базальную дегенерацию. В основе заболевания лежит асимметричная лобно-теменная атрофия, иногда выявляемая на КТ или МРТ.

Некоторые заболевания, проявляющиеся деменцией, например болезнь Альцгеймера и особенно болезнь Крейтцфельда-Якоба, могут сопровождаться миоклонусом. В первом случае на первый план в клинической картине выходит деменция

несосудистого типа, а во втором случае деменция и миоклонус возникают на фоне других прогрессирующих неврологических синдромов (пирамидный, мозжечковый, эпилептический и др.) и характерных изменений ЭЭГ (три- и полифазная активность острой формы с амплитудой до 200 мкВ, возникающая с частотой 1,5-2 Гц).

**Вирусные энцефалиты,** особенно энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса, подострый склерозирующий энцефалит, энцефалит Экономо и арбовирусный энцефалит, часто сопровождаются (наряду с другими неврологическими проявлениями) еще и миоклонусом, который является довольно характерным элементом их клинической картины.

**Метаболические энцефалопатии** при заболеваниях печени, поджелудочной железы, почек, легких, помимо расстройств сознания, часто проявляются такими симптомами, как тремор, миоклонус, эпилептические приступы. Негативный миоклонус (астериксис) в высшей степени характерен для метаболических энцефалопатий (см. ниже), в этих случаях он обычно двусторонний и иногда возникает во всех конечностях (и даже в нижней челюсти). Астериксис может иметь как корковое, так и подкорковое происхождение.
Особую группу метаболических энцефалопатий составляют некоторые митохондриальные заболевания, сопровождающиеся миоклонусом, - синдромы MERRF и MELAS.

• Миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами (Myoclonus Epilepsia, Ragged Red Fibres - MERRF) наследуется по митохондриальному типу. Возраст начала заболевания варьирует от 3 до 65 лет. Наиболее типичные проявления - синдром прогрессирующей миоклонус-эпи-лепсии, к которому присоединяются мозжечковая атаксия и деменция. В остальном клиническая картина отличается полиморфизмом: нейросенсорная глухота, миопати-ческие симптомы, атрофия зрительных нервов, спастич-ность, периферическая невропатия, сенсорные нарушения. Тяжесть течения также чрезвычайно вариабельна. На ЭЭГ отмечают аномальную основную активность (80%), комплексы «спайк-медленная волна», «полиспайк-медленная волна», диффузные медленные волны, фотосенситивность. Выявляют гигантские ССВП. При КТ или МРТ обнаруживают диффузную атрофию коры, изменения белого вещества разной степени выраженности, кальцификаты базальных ганглиев и фокальные корковые очаги пониженной плотности. Исследование биоптата скелетных мышц позволяет выявить характерный патоморфологический признак - «разорванные» красные волокна. При биохимическом анализе обнаруживают повышение уровня лактата.

• Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидо-зом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS) обусловлена точеными мутациями митохондриальной ДНК. Первые признаки заболевания появляются чаще всего в возрасте 6-10 лет. Один

из важнейших симптомов - непереносимость физических нагрузок (после них резко ухудшается самочувствие, появляется мышечная слабость и иногда миалгии). Характерны напоминающие мигрень головные боли с тошнотой и рвотой. Другой необычный и характерный симптом - инсультоподобные эпизоды с головной болью, очаговой неврологической симптоматикой (парезы и параличи конечностей и мышц, иннервируемых ЧН, коматозные состояния), они провоцируются лихорадкой, интеркуррентными инфекциями и склонны к рецидивам. Их причина - острая недостаточность энергетических ресурсов в клетках и, как следствие, высокая чувствительность к потенциальным токсическим влияниям («метаболические инсульты»). Характерны эпилептические припадки (парциальные и генерализованные судорожные), миоклонус, атаксия. По мере прогрессирования заболевания развивается деменция. В целом картина очень полиморфна и вариабельна у отдельных больных. Миопатический синдром также вариабелен и обычно слабовыражен. При биохимическом исследовании крови обнаруживают лактат-ацидоз, а при морфологическом исследовании биоптата скелетных мышц - симптом «рваных» красных волокон.

**Токсические энцефалопатии,** проявляющиеся, помимо других симптомов, миоклонусом, могут развиться при отравлениях [висмутом, дихлордифенилтрихлорметилметаном (ДДТ)] или применении/передозировке некоторых лекарственных препаратов (антидепрессантов, анестетиков, лития, антиконвульсантов, леводопы, ингибиторов МАО, нейролептиков).

**Энцефалопатии, вызванные воздействием физических факторов,** также могут проявляться типичным миоклониче-ским синдромом.

• Постгипоксическая энцефалопатия (синдром Лэнца-Эдамса) характеризуется интенционными и акционными миоклониями, иногда в сочетании с дизартрией, тремором и атаксией. В выраженных случаях больной освобождается от миоклонуса только в положении полного расслабления лежа, любые попытки движения приводят к «взрыву» генерализованных миоклоний, лишающих всякой возможности самостоятельного передвижения и самообслуживания. Препаратом выбора является клоназепам, причем хороший эффект от данного препарата считают одним из подтверждений диагноза.

• Миоклонус при тяжелой ЧМТ может быть как единственным ее последствием, так и сочетаться с другими неврологическими и психопатологическими расстройствами.

**Фокальные поражения ЦНС** (в том числе дентато-оливар-ные, вызывающие палатинный миоклонус) разной этиологии (инсульт, стереотаксическое вмешательство, опухоль), помимо миоклонуса, сопровождаются отчетливой сопутствующей неврологической симптоматикой и соответствующими данными анамнеза, что облегчает диагностику.

**Спинальный миоклонус** характеризуется локальным распределением, стабильностью проявлений, независимостью от экзогенных и эндогенных влияний, развивается он при разнообразных поражениях спинного мозга.

## Другие миоклонические синдромы

В завершение описания миоклонуса целесообразно упомянуть еще несколько чрезвычайно своеобразных синдромов, редко упоминаемых в отечественной литературе.

**Палатинный миоклонус** (миоклонус мягкого нёба, вело-палатинный миоклонус, нистагм мягкого нёба, тремор мягкого нёба) - одно из проявлений миоритмии. Может наблюдаться изолированно в виде ритмичных (2-3 в секунду) сокращений мягкого нёба либо в сочетании с аналогичными ритмичными миоклониями, почти не отличимыми от тремора, в языке, нижней челюсти, гортани, диафрагме и дистальных отделах рук (классическая миоритмия). Миоритмия - ритмический миоклонус, отличающийся от тремора (паркинсонического) главным образом низкой частотой (1-3 Гц) и характерным распределением. Иногда наряду с велопалатинным миоклону-сом наблюдают вертикальный окулярный миоклонус («качание»), этот синдром называют окуло-палатинным миоклону-сом. Миоритмия исчезает во время сна (иногда патологические движения заметны и во сне). Миоритмия без палатинного мио-клонуса встречается редко. Изолированные миоклонии мягкого нёба могут быть либо идиопатическими, либо симптоматическими (опухоли в области мозжечка и мостомозжечкового угла, инсульт, энцефаломиелит, травма). Идиопатический миоклонус чаще исчезает во время сна, наркоза и в коматозном состоянии. Симптоматический миоклонус мягкого нёба более устойчив в этих состояниях. Самые частые причины генерализованной миоритмии - сосудистые поражения ствола мозга и мозжечковая дегенерация, связанная с алкоголизмом либо с синдромом мальабсорбции.

**Опсоклонус** (синдром «танцующих глаз») - миоклониче-ский гиперкинез глазодвигательных мышц, проявляющийся быстрыми толчкообразными хаотичными, преимущественно горизонтальными движениями глазных яблок. Может наблюдаться беспорядочная смена горизонтальных, вертикальных, диагональных, круговых и маятникообразных движений разной частоты и амплитуды. Согласно некоторым наблюдениям, опсоклонус сохраняется во сне, усиливаясь при пробуждении, его часто ошибочно принимают за нистагм, который отличается от опсоклонуса наличием двух фаз: медленной и быстрой. Опсоклонус указывает на органическое поражение мозжечко-во-стволовых связей и нередко сопровождается генерализованными миоклониями, атаксией, интенционным тремором, гипотонией и т.д. Основные этиологические факторы - вирусный энцефалит, рассеянный склероз, опухоли ствола мозга и мозжечка, паранеопластические синдромы (особенно у детей), травмы,

метаболические и токсические энцефалопатии (препараты, токсины, некетотическая гипергликемия).

**Негативный миоклонус** («порхающий» тремор, астерик-сис) внешне напоминает тремор. Однако в его основе лежат не активные сокращения мышцы, а, напротив, периодические падения тонуса постуральных мышц с биоэлектрическим «молчанием» в эти моменты. Астериксис чрезвычайно характерен для метаболических энцефалопатий при заболеваниях печени, почек, легких и т.д. В таких случаях он обычно носит двусторонний характер. Редко астериксис может быть признаком локального поражения мозга (кровоизлияния в таламус, теменную долю и др.), проявляясь в таких случаях с одной стороны. Астериксис легче всего обнаруживается при вытягивании рук вперед.

**Стартл-синдром** объединяет группу заболеваний, характеризующихся усиленной стартл-реакцией (вздрагиванием) в ответ на неожиданные внешние стимулы (чаще слуховые и тактильные).

## Психогенный миоклонус

Психогенный миоклонус характеризуется острым началом, вариабельностью частоты, амплитуды и распределения миокло-ний. Имеют место и другие несоответствия типичному органическому миоклонусу (например, отсутствие падений и повреждений, несмотря на выраженную неустойчивость и колебания тела, и т.п.), спонтанные ремиссии, уменьшение гиперкинеза при отвлечении внимания, усиление и уменьшение гиперкинеза под влиянием внушения, психотерапии или в ответ на введение плацебо, наличие других психогенных двигательных, психических расстройств.

## Тики

Тики в типичных случаях - короткие, относительно элементарные, стереотипные, нормально скоординированные, но неуместно совершаемые движения, которые могут подавляться усилием воли на короткий период времени, что достигается ценой нарастающего эмоционального напряжения и дискомфорта. Термин «тик» в практической неврологии нередко употребляют как феноменологическое понятие для обозначения любых избыточных и малопонятных движений, особенно при лицевой локализации дискинезий. Такая расширительная трактовка тика неправомерна, так как создает лишь путаницу в терминологии. В ряду известных гиперкинетических синдромов (хорея, миоклонус, дистония, тремор и др.) тик становится самостоятельным феноменом и в типичных случаях характеризуется четко очерченными клиническими проявлениями, знание которых достаточно надежно защищает врача от диагностических ошибок. Тем не менее синдромальная диагностика тиков иногда весьма сложна в силу их феноменологического сходства с хореическими движениями или миоклоническими подергиваниями, а в части случаев и с дистоническими или

компульсивными движениями. Иногда тики ошибочно диагностируют при стереотипиях, привычных телесных манипуляциях, гиперактивном поведении, стартл-синдроме. Поскольку диагностика тиков всегда исключительно клиническая, целесообразно остановиться подробнее на их характерных чертах.

## Классификация и этиология

• Первичные (идиопатические): спорадические или семейные тикозные гиперкинезы.

= Транзиторные тики.

= Хронические тики (моторные или вокальные).

= Хронические моторные и вокальные тики (синдром Туретта).

• Вторичные тики (туреттизм).

= При наследственных заболеваниях (хорея Гентингтона, нейроакантитоз, болезнь Галлервордена-Шпатца, торсионная дистония и др.).

= При приобретенных заболеваниях [ЧМТ, инсульт, эпидемический энцефалит, нарушения развития (аутизм, нарушение психического созревания), интоксикации (угарным газом)], ятрогенные (нейролептики, психостимуляторы, антиконвульсанты, леводопа).

## Первичные (идиопатические) тики

Транзиторными тиками принято обозначать состояние, когда одиночные или множественные тики наблюдают по меньшей мере 2 нед, но не более 1 года. Тики проявляются не только соответствующими движениями (моторные тики), но и определенной голосовыми феноменами продукцией (вокальные тики). Как моторные, так и вокальные тики, в свою очередь, подразделяются на простые и сложные.

• Простые моторные тики - короткие изолированные движения, такие как моргание, подергивания головой или плечом, наморщивание лба и тому подобные элементарные движения.

• Сложные *(complex)* моторные тики проявляются более сложно построенными и координированными движениями в виде серии сцепленных движений, напоминающих пластическое действие или еще более сложное ритуальное поведение.

• Простые вокальные тики включают звуки типа хрипения, хрюканья, мычания, сопения, фырканья и т.п. или выкрики отдельных звуков и взвизгивания.
• Сложные вокальные тики имеют лингвистический смысл и содержат полные или усеченные слова и, кроме того,

включают такие голосовые феномены, как эхо- и копро-лалия. Эхолалия - повторение больным слов или фраз, произнесенных другим человеком (повторение говорящим

своего собственного последнего слова получило название палилалии). Копролалия - выкрикивание или произнесение непристойных или нецензурных слов (ненормативная лексика).

Моторные тики вначале обычно проявляются единичными движениями в лице (единичные тики), с течением времени они начинают возникать во многих регионах тела (множественные тики). Некоторые больные описывают продромальные ощущения дискомфорта в той или иной части тела (сенсорные тики), от которых они пытаются избавиться, совершая тикозное движение этой частью тела.

Двигательный рисунок тикозного гиперкинеза весьма специфичен, и его трудно спутать с каким-либо другим гиперкинетическим синдромом. Течение заболевания также отличается не менее характерными особенностями. Прежде всего, возникновение тиков характерно для 1-го десятилетия жизни, причем большинство детей заболевают в возрасте 5-6 лет (хотя возможны вариации от 3-4 до 14-18 лет). В возрастной периодизации детства этот этап носит название психомоторного развития. Нарушение созревания психомоторной сферы считается одним из факторов, способствующих возникновению тиков.

Вначале тики появляются незаметно для самого ребенка и родителей. Лишь по мере того как они фиксируются в поведении, на них начинают обращать внимание родители и воспитатели. Длительное время тикозные движения не причиняют детям никаких неудобств и не тяготят их. Ребенок удивительным образом «не замечает» своих тиков. Как правило, непосредственным поводом для обращения к врачу служат опасения родителей.

Наиболее типично начало тиков в области лица, особенно характерна локализация в районе круговых мышц глаз и рта. Тикозные движения заключаются в усиленном моргании (самый частый вариант дебюта тиков), подмигивании, прищуривании, наморщивании лба и т.п. Могут наблюдаться подергивания угла рта («ухмылки»), крыльев носа, нахмуривание, вытягивание губ, оскаливание, стискивание зубов, облизывание губ, высовывание языка и т.д. При другой локализации тиков они проявляются движениями шеи (повороты головы, ее запрокидывание и другие, более сложные изгибы мышц плечевого пояса), а также мышц туловища и конечностей. Здесь следует заметить, что у некоторых больных тики проявляются более медленными, можно сказать, «тоническими» движениями, которые напоминают дистонию и даже обозначаются специальным термином - «дистонические тики». Существует и другой вариант тиков, который мы в свое время назвали быстрыми тиками; они проявляются быстрыми, иногда стремительными движениями (передергивания плечами, встряхивания, короткие отрывистые движения по типу вздрагивания, отведения, приведения, толчкообразные движения в мышцах шеи, туловища, рук или ног). Сложные моторные тики иногда напоминают действия, такие, например, как «отбрасывание волос со лба», «высвобождение шеи из тугого воротничка» или более

сложное моторное поведение, в котором тикозные движения трудно вычленить из компульсивного поведения, поражающего своей странной и вычурной пластикой, иногда эпатирующей и приковывающей к себе внимание. Последнее особенно характерно для синдрома Туретта.

В основе любого тика, простого или сложного, лежит участие нескольких функционально связанных мышц, поэтому двигательный акт при тике выглядит как целесообразное действие. В отличие от других классических форм насильственных движений (хорея, баллизм, миоклонус и т.д.), тикозные движения отличаются гармоничной скоординированностью, которая в норме присуща произвольным движениям. По этой причине тики меньше нарушают двигательное поведение и социальную адаптацию по сравнению с другими гиперкинезами (социальная дезадаптация при синдроме Туретта связана с другими специфическими проявлениями этого синдрома или тяжелыми комор-бидными расстройствами). Тики часто похожи на естественные по своему происхождению, но утрированные по своей выразительности и неадекватные месту и времени (неуместные) жесты. Этому соответствует и ряд других фактов: достаточно высокий волевой контроль над тиками, способность к замещению (в случае необходимости) привычного тикозного движения совсем другим двигательным актом, способность к быстрому и точному воспроизведению тиков.
ечение тиков настолько своеобразно, что несет в себе важнейшую диагностическую информацию. Напомним, что в тех случаях, когда больные хорошо помнят начало заболевания, они обычно указывают на лицевые тики как на первый симптом болезни. В дальнейшем гиперкинез постепенно «обрастает» другими тикозными движениями, исчезая в одних и появляясь в других мышечных группах. Например, тики могут начаться ввиду учащенного моргания, которое, периодически возобновляясь, держится 2-3 мес, а затем спонтанно проходит, но на смену ему появляется периодическое движение углом рта или языком (головой, рукой и т.д.), которое, в свою очередь, продержавшись какое-то время (недели, месяцы), сменяется новыми тикозными движениями. Такая поэтапная миграция тикозных движений по различным мышечным группам с периодической сменой локализации гиперкинеза и его двигательного рисунка очень характерна и имеет важное диагностическое значение. На каждом этапе болезни, как правило, доминирует одно или два тикозных движения и отсутствуют (или возникают гораздо реже) те движения, которые наблюдались на предыдущем этапе. Относительно более стойкой является лицевая локализация тиков. Таким образом, расстройство не только дебютирует с мышц лица, но и в известном смысле «предпочитает» их другим сегментам тела.

**Хронические тики** (моторные или вокальные). Появившись в детском возрасте, болезнь склонна к длительному (иногда в течение всей жизни) течению с волнообразными обострениями и ремиссиями: периоды выраженных тиков чередуются с периодами их полной или частичной ремиссии. Тики, периодически

проявляющиеся свыше 12 мес, называют хроническими моторными или вокальными тиками. Иногда тики спонтанно прекращаются в пубертатном или постпубертатном периоде. Если же они не проходят в этот критический период, то обычно сохраняются неопределенно долгое время. Тем не менее преобладающей тенденцией является, по-видимому, улучшение состояния. Спустя много лет примерно треть болеющих все же освобождаются от тиков, другая треть отмечают определенное улучшение своего состояния, оставшаяся часть пациентов отмечают относительно стационарное течение тикозного гиперкинеза. Тики обычно усиливаются под влиянием психотравмирующих ситуаций, стрессов, длительного эмоционального напряжения и, напротив, уменьшаются в ситуации эмоционального комфорта, релаксации и исчезают во время сна.

**Синдром Туретта** (хронические моторные и вокальные тики). Если раньше идиопатические тики и синдром Туретта рассматривались как заболевания, имеющие принципиально разную природу, то сегодня многие неврологи склонны считать их разными проявлениями одного и того же страдания. Недавно клиническими критериями синдрома Туретта были такие проявления, как копролалия и так называемые аутоагрессивные тенденции в поведении (тики в виде нанесения ударов по окружающим предметам и, чаще, по своему телу). В настоящее время установлено, что копролалия может иметь транзиторный характер и возникает менее чем у половины больных с синдромом Туретта. Современные диагностические критерии синдрома Туретта следующие.

• Наличие множественных моторных тиков плюс один или более вокальных тиков в течение некоторого времени (не обязательно одновременно).

• Многократное появление тиков в течение дня, обычно сериями, почти каждый день за период более чем 1 год. В это время не должно быть свободных от тика эпизодов длительностью более 3 последовательных месяцев.

• Заметный дистресс или значительное ухудшение социальной, профессиональной или иной деятельности больного.

• Начало заболевания в возрасте до 18 лет.

• Выявленные нарушения не могут быть объяснены влиянием каких-либо веществ или общего заболевания.

В последние годы указанные диагностические критерии (DSM-4) дополнены критериями достоверного и вероятного синдрома Туретта. Достоверный диагноз соответствует вышеперечисленным диагностическим требованиям. Диагноз синдрома Туретта считается вероятным, если тики не меняются со временем и имеют упорное и монотонное течение либо симптомы у больного не соответствуют первому пункту вышеуказанных диагностических требований.

Важная особенность клинических проявлений синдрома Туретта заключается также в том, что он очень часто сочетается с определенными нарушениями поведения, перечень которых включает обсессивно-компульсивные расстройства, синдром минимальной мозговой дисфункции (гиперактивное поведение, синдром дефицита внимания), импульсивность, агрессивность, тревожные, фобические и депрессивные расстройства, самоповреждения, низкую фрустрационную толерантность, недостаточную социализацию и низкую самооценку. Обсессивно-компульсивные расстройства отмечают почти у 70% больных, их рассматривают как одно из самых частых коморбидных нарушений. Почти у каждого второго больного с синдромом Туретта выявляют синдром дефицита внимания с гиперактивностью, с такой же частотой отмечают самоповреждения. Некоторые исследователи считают, что указанные коморбид-ные нарушения поведения - ни что иное как фенотипические проявления синдрома Туретта, большинство случаев которого развивается на фоне наследственной предрасположенности. Считают, что синдром Туретта встречается намного чаще, чем диагностируется, и что в популяции преобладают больные со слабовыраженными и недезадаптирующими проявлениями болезни. Допускают также, что поведенческие нарушения могут быть единственным проявлением синдрома Туретта.

В отличие от навязчивых движений, желание осуществить тик либо плохо осознается вообще, либо осознается не как патологическое явление, а как физиологическая потребность, и без той личностной аранжировки, которая характерна для соответствующей психопатии. В отличие от тиков, компульсии сопровождаются обсессиями и часто осуществляются в виде ритуалов. Важно отметить, что коморбидными по отношению к тикам расстройствами являются истинные обсессивно-ком-пульсивные нарушения. Более того, у некоторых больных с синдромом Туретта тики и компульсии представляют единый поведенческий феномен, проявляющийся яркой и необычной клинической картиной, в которой не всегда легко вычленить ее основные составляющие элементы.

## Вторичные тики (туреттизм)

Этот вариант тикозного синдрома наблюдают гораздо реже первичных форм, он возможен как при наследственных (хорея Гентингтона, нейроакантитоз, болезнь Галлервордена-Шпатца, торсионная дистония, хромосомные аномалии и др.), так и приобретенных (ЧМТ, инсульт, энцефалит, нарушения развития, интоксикации, ятрогенные формы) заболеваниях.

В этих случаях наряду с типичными клиническими проявлениями основного заболевания (например, хореи Гентингтона, дистонии, нейролептического синдрома и т.д.) имеют место феномен вокализации и тикозные движения (в дополнение к

основному гиперкинезу или к другим неврологическим проявлениям). Основным методом диагностики тиков также является их клиническое распознавание.

## Атетоз

Термин «атетоз» в настоящее время употребляют редко. Он отражает не какую-то самостоятельную форму гиперкинеза, а всего лишь дистальную форму дистонии. Двойной атетоз - устаревшее название болезни, при которой гиперкинез носит дистонический характер.

## дополнительные исследования

Лабораторные и инструментальные исследования при гиперкинетических синдромах прежде всего направлены на разграничение первичных и вторичных форм. Учитывая огромный круг заболеваний, при которых возможны гиперкинетические синдромы, могут потребоваться самые различные исследования. Так, в случае необходимости проводят токсикологическое исследование крови и мочи, определяют уровень церулоплазмина в сыворотке крови, уровень тиреоидных и других гормонов, титры вирусных антител, содержание лактата и пирувата в сыворотке крови, исследования ликвора, офтальмологическое, генетическое и электрофизиологическое исследования (ЭЭГ, ЭМГ, вызванные потенциалы и потенциалы разных модальностей, ТКМС), стабилографию, нейровизуализацию, нейропсихологическое тестирование; биопсию мышц, нерва, кожи, слизистых оболочек и даже ткани мозга.

## общие принципы лечения

Необходимо лечение основного заболевания. Впрочем, широко применяют и симптоматическую терапию, которая во многих случаях является единственным доступным методом лечения. В зависимости от типа гиперкинеза используют нейролептики, типичные и атипичные бензодиазепины, β-адреноблокаторы, миорелаксанты, препараты леводопы, антихолинергические и другие препараты, а также антиоксиданты, нейропротекторы, ноотропные и общеукрепляющие средства. Используются все формы нелекарственной терапии, в том числе нейрохирургические методы. **При локальных формах дистонии широко применяют ботулинический нейротоксин (ботокс*, дис-порт*, ксеомин*) подкожно. Продолжительность эффекта составляет около 3 мес. Курсы повторяют до 3-4 раз.**

# Глава 6. Нарушения сознания

Сознание - сложное философское понятие, использующееся в самых разных областях знаний (например, правовое, историческое сознание и т.д.). В медицине понятие сознания - одно из основополагающих. Под нормальным сознанием (ясное сознание) подразумевают адекватное восприятие окружающего мира и собственного «я» (полная ориентировка в пространстве, времени, собственной личности), способность к продуктивному взаимодействию с окружающим миром и познавательной деятельности. Сознание - результат интегративной деятельности всего мозга, поэтому спектр его нарушений чрезвычайно широк и зависит в значительной степени от «точки приложения» повреждающего фактора.

При характеристике состояния сознания необходимо выделять два основных аспекта: **уровень бодрствования** и **содержательную, познавательную (когнитивную) составляющую.** Состояние бодрствования обеспечивается главным образом активирующей функцией ретикулярной формации ствола головного мозга и лимбической системой, а когнитивная деятельность - работой больших полушарий. Обе эти составляющие тесно взаимосвязаны. Основным критерием бодрствования, или «разбуди-мости», больного принято считать реакцию открывания глаз на звуковое или болевое раздражение (рефлекторная деятельность на уровне среднего мозга). При сохранности этой реакции состояние больного нельзя квалифицировать как бессознательное (коматозное). При патологических состояниях возможны разнообразные сочетания глубины и структуры нарушений бодрствования и когнитивных функций, что создает объективные трудности при классификации расстройств сознания и объясняет многочисленность используемых для их характеристики терминов.

Расстройства сознания классифицируют по этиологии, скорости развития и длительности (острые, подострые, хронические), глубине, содержанию (продуктивные и непродуктивные).

## этиология и патогенез

Причины нарушений сознания крайне многообразны. По патогенезу все расстройства сознания подразделяют на органические, метаболические и психогенные.

**Органические поражения мозга,** способные привести к нарушению сознания, включают практически все известные первичные и вторичные заболевания и патологические состояния ЦНС, как очаговые, так и диффузные. Прежде всего к ним относят острые поражения мозга, приводящие к его отеку, дислокации и деструкции: ЧМТ, ишемический инсульт, внутричерепные кровоизлияния различной этиологии и локализации. Особенно опасны острые процессы с первичным повреждением ствола мозга, а также процессы, сопровождающиеся обширным одноили двусторонним поражением больших полушарий либо субтенториальных структур, так как они могут

быстро приводить к развитию дислокации мозга со вторичным повреждением ствола. К развитию коматозных состояний могут приводить своевременно не диагностированные объемные образования супра- и субтенториальных структур (опухоли, абсцессы мозга). Нарушения сознания могут быть вызваны заболеваниями, приводящими к диффузным повреждениям вещества и оболочек мозга: демиелинизирующими заболеваниями, специфическими и неспецифическими энцефалитами, лептоменингитами, васкулитами. Практически при всех расстройствах сознания, обусловленных органической патологией ЦНС, можно обнаружить те или иные очаговые симптомы, свидетельствующие о локализации первичного или вторичного очага повреждения.

**Метаболические факторы,** приводящие к расстройствам сознания, можно разделить на эндогенные и экзогенные. В ряде ситуаций такое деление бывает весьма условным.

Причинами эндогенных интоксикаций являются:

• патология внутренних органов, приводящая к таким состояниям, как печеночная и почечная недостаточность (уремия), эклампсия беременных;
• нарушение функции эндокринных желез (сахарный диабет - гипо- и гипергликемическая кома, надпочечниковая недостаточность, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоидизм);

• тяжелая витаминная недостаточность (тиамин, фолиевая кислота, $B_{12}$* и др.);

• нарушения водно-электролитного баланса (гипо- и гипе-росмолярная кома), в том числе при поражении гипофиза (питуитарная кома);

• нарушения кислотно-щелочного равновесия (респираторный или метаболический ацидоз либо алкалоз), анемии, тяжелые бактериальные и вирусные инфекции, раковая интоксикация, анафилактический шок и др.

Особое место среди метаболических расстройств занимают состояния, приводящие к гипоксии и аноксии мозга: аноксическая аноксия (кислород по тем или иным причинам не поступает в кровь в необходимых количествах), анемическая аноксия (уменьшено содержание гемоглобина), ишемическая аноксия (состояния, приводящие к быстрому общему снижению мозгового кровотока: снижение сердечного выброса при инфаркте миокарда, аритмии, асистолия, вазодепрессорные реакции при шоковых состояниях и др.).

К экзогенным факторам относят в первую очередь различные лекарственные препараты (барбитураты, транквилизаторы, наркотические вещества, антидепрессанты, салицилаты и др.), токсичные вещества (алкоголь, метиловый спирт, природные и промышленные яды, угарный газ), алиментарные факторы (алиментарно-дистрофическая кома), гипо- и гипертермию (тепловой удар).

Общее свойство расстройств сознания при метаболических нарушениях - бедность очаговой неврологической симптоматики, даже у больных в состоянии комы.

**Психические расстройства** могут проявиться в виде полной ареактивности. Это состояние может возникать при истерии, тяжелых депрессиях, шизофрении. Для психогенной ареактивности типичны нормальный соматический и неврологический статус с сохранением всех физиологических рефлексов, отсутствие изменений в лабораторных анализах и практически нормальная ЭЭГ.
**Скорость развития и длительность расстройств сознания** разнообразны. Заболевание может начаться с внезапной полной утраты сознания (кровоизлияние в ствол, вентрику-лярное кровоизлияние) либо ему может предшествовать период длительного, нередко волнообразного изменения сознания по типу затемнения или спутанности (эндогенные интоксикации), эпизод психомоторного возбуждения (гипоксия, ЧМТ), эпилептический припадок (эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения), развитие очаговых симптомов (инсульт, опухоль). Расстройства сознания могут быть кратковременными (обмороки, абсансы) и неопределенно длительными. Последнее относится главным образом к глубокому угнетению сознания. Длительные расстройства сознания принято называть хроническими. Хронические расстройства, как правило, бывают исходом коматозного состояния. Критерием перехода острого нарушения сознания в хроническое предложено считать период 2-4 нед (F. Plum, J. Posner).

## варианты расстройства сознания

Ниже приведены термины, наиболее часто используемые для обозначения расстройств сознания. Многие из обозначаемых этими терминами состояний весьма близки по степени нарушения бодрствования и нарушению психической деятельности.

### Острые и подострые нарушения сознания

**Затемнение сознания** - при незначительном снижении уровня бодрствования снижаются и искажаются восприятие и оценка окружающего. Возможны возбуждение, бред, галлюцинации, различные аффекты, в связи с чем больной может совершать неадекватные действия. Типично для интоксикаций, психозов. Может предшествовать развитию коматозного состояния.

**Спутанность сознания** характеризуется нарушением последовательности и замедлением всех мыслительных процессов, памяти, внимания. Типична дезориентация в месте, времени, личной ситуации. Уровень бодрствования снижен незначительно. Может быть следствием интоксикаций, внутричерепной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения и других состояний.
**Сумеречное сознание** - своеобразное состояние, когда резко ограничены или полностью отсутствуют восприятие и осознание окружающей действительности, но

больной способен совершать ряд неосознаваемых последовательных привычных действий. Наиболее типичный пример - сложный парциальный эпилептический припадок. Подобные состояния можно встретить также при острых преходящих расстройствах кровообращения (состояния по типу глобальной амнезии).

**Делирий** - острое нарушение сознания, проявляющееся прежде всего возбуждением, дезориентацией в окружающем и нарушением восприятия сенсорных стимулов, сноподобными галлюцинациями, во время которых больной абсолютно недоступен контакту. Пациент в состоянии делирия может быть агрессивен, многословен, подозрителен. Течение делириозного состояния бывает волнообразным, с относительно светлыми промежутками, во время которых появляются элементы контакта и критики. Продолжительность делириозного состояния обычно не превышает 4-7 дней. Возникает при экзогенных и эндогенных интоксикациях, в том числе алкогольной, а также при тяжелой ЧМТ в стадии выхода из коматозного состояния.

**Оглушение** - состояние, при котором значительно снижен уровень бодрствования больного. Речевой контакт возможен, но существенно ограничен. Больной вял, сонлив, психические процессы замедлены. Характерны нарушения ориентировки, памяти. Продуктивная патологическая симптоматика отсутствует. Больной ограниченно выполняет двигательные задания. Типична быстрая истощаемость.

Различают **умеренное** и **глубокое** оглушение. Граница между этими состояниями весьма условна.

• При умеренном оглушении сохраняется речевая деятельность в виде ответов на вопросы, хотя часто их удается получить только после многократных обращений. Речь односложна, замедлена, спонтанная речь отсутствует.
• При глубоком оглушении снижение бодрствования нарастает, речевая продукция практически отсутствует, но сохраняется понимание обращенной речи, что проявляется в выполнении двигательных заданий. При дифференцировке состояния оглушения следует помнить, что причиной нарушения речи может быть очаговое поражение височной доли доминантного полушария.

**Сопор** - термин, в переводе с латыни обозначающий «глубокий сон». Под сопорозным состоянием обычно понимают глубокое угнетение сознания с развитием патологического сна. Выполнение инструкций отсутствует. Тем не менее больного можно «разбудить», т.е. получить реакцию открывания глаз, мимическую и целенаправленную двигательную реакцию на соответствующее сильное раздражение, например на болевой стимул. Возможны различные стереотипные движения, двигательное беспокойство в ответ на раздражение. После того как действие стимула прекращается, больной вновь погружается в состояние сна. Жизненно важные функции, как правило, существенно не нарушены.

**Ступор** - в англоязычной литературе понятие, практически аналогичное сопору. В отечественной практике термин обычно используют для обозначения психогенной ареактивности, встречающейся как элемент сложного симптомокомплекса при кататонии (кататонический ступор).

**Кома** (коматозное состояние). Основное проявление коматозного состояния - практически полное отсутствие признаков восприятия и контакта с окружающим, а также психической деятельности (ареактивность). Больной лежит с закрытыми глазами, реакция открывания глаз на звук или боль отсутствует. По всем остальным признакам (положение в постели, спонтанная двигательная активность, двигательная или вегетативная реакция на различные раздражители, степень сохранности стволовых функций, в том числе жизненно важных, состояние рефлекторной сферы и др.) коматозные состояния крайне разнообразны. Неврологический симптомокомплекс коматозного больного складывается из различных симптомов раздражения и выпадения, зависящих от этиологии повреждения, его локализации и выраженности. В зависимости от этого симптомо-комплекса коматозные состояния классифицируют по глубине (см. ниже).

Необходимое условие развития коматозного состояния - повреждение структур, обеспечивающих бодрствование. В связи с этим коматозные состояния при супратенториальных патологических процессах возможны только при значительном двустороннем повреждении с вовлечением активирующих проводящих систем, которые идут от ретикулярной формации и зрительного бугра к коре головного мозга. Наиболее быстро кома развивается при воздействии повреждающего фактора на медиальные и медиобазальные отделы промежуточного мозга. При повреждении субтенториальных структур коматозные состояния развиваются вследствие первичного или вторичного нарушения функций ствола мозга и обусловлены в первую очередь воздействием на оральные отделы ретикулярной формации. Тесная функциональная связь ретикулярной формации с ядрами ЧН, обеспечивающих жизненно важные функции (дыхательный и сосудодвигательный центры), обусловливает типичное для стволового повреждения быстрое нарушение дыхания и кровообращения. Развитие коматозных состояний типично для острых патологических процессов в стволе головного мозга (нарушения кровообращения, ЧМТ, энцефалиты). При медленно прогрессирующих заболеваниях возможна длительная компенсация (опухоли и другие объемные процессы задней черепной ямки, в том числе ствола мозга, рассеянный склероз, сирингобульбия).

## Хронические нарушения сознания

Хроническими расстройствами сознания принято называть состояния, формирующиеся в исходе острых расстройств. Четкая временная граница между острым, подострым и хроническим расстройством сознания отсутствует. Хроническим

принято считать состояние, сформировавшееся приблизительно спустя месяц после нарушения сознания. Критерием хронического расстройства следует считать также стабилизацию состояния на определенном уровне и отсутствие изменений в ту или иную сторону в течение довольно длительного (не менее нескольких дней) отрезка времени.

**Вегетативное состояние** (вегетативный статус, бодрствующая кома, апаллический синдром). Перечисленные термины описывают состояние, характеризующееся относительной сохранностью стволовых функций при полном отсутствии признаков функционирования больших полушарий. Вегетативное состояние, как правило, развивается как исход комы. В отличие от последней, для него характерны частичное, устойчивое или непостоянное восстановление реакции пробуждения в виде спонтанного или индуцированного открывания глаз, появление смены сна и бодрствования. Сохраняются спонтанное (адекватное или неадекватное) дыхание и относительно устойчивая работа сердечно-сосудистой системы. Отсутствуют какие-либо признаки контакта с внешним миром. Другие симптомы могут быть весьма вариабельными. Так, двигательная активность может полностью отсутствовать либо проявляться мимической или нецеленаправленной двигательной реакцией на боль; могут сохраняться жевание, зевота, непроизвольная фонация (стон, крик). Характерны рефлексы орального автоматизма. Возможны разнообразные изменения мышечного тонуса по пирамидному или пластическому типу. Клиническая картина соответствует морфологическим изменениям мозга. Типично отсутствие макроочаговых изменений в стволе при выраженных двусторонних изменениях конечного мозга, особенно его переднемедиальных отделов.

Вегетативное состояние может быть этапом выхода больного из комы. В таких случаях оно, как правило, бывает непродолжительным и сменяется появлением контакта с больным, первыми признаками которого являются фиксация взора, слежение, реакция на обращенную речь. Тем не менее полного восстановления психических функций у больного, пережившего вегетативное состояние, особенно длительное, практически никогда не происходит.

Вегетативное состояние может сохраняться многие годы. Его продолжительность зависит главным образом от качества ухода за больным. Смерть обычно наступает в результате присоединения инфекции.

**Акинетический мутизм** - состояние, при котором больной, имеющий все признаки довольно высокого уровня бодрствования, элементы контакта с внешним миром (фиксация взора, слежение за предметом), сохранность стволовых функций, не проявляет признаков двигательной и речевой активности, как спонтанной, так и в ответ на стимул. При этом отсутствуют признаки очагового поражения двигательных путей или речевых зон, что доказывается случаями полного восстановления двигательной и речевой активности при благоприятном исходе заболевания. Синдром развивается,

как правило, при двустороннем поражении медиальных отделов полушарий с вовлечением ретикуло-кортикальных и лимбико-кортикальных путей.

**Деменция** - состояние, когда при стабильно высоком уровне бодрствования имеют место грубые устойчивые или неуклонно прогрессирующие расстройства психической деятельности (когнитивные нарушения). Деменция, как правило, развивается в результате обширных и диффузных органических поражений коры больших полушарий мозга при различных острых и хронических заболеваниях и патологических состояниях, среди которых первое место занимают нейродегенеративные заболевания и хроническая цереброваскулярная недостаточность. Кроме того, причиной деменции могут быть ЧМТ, острые нарушения мозгового кровообращения, длительная гипоксия, токсические поражения мозговой ткани.

**Синдром изоляции** (locked-in) описан F. Plum и J. Posner в 1966 г. Возникает при обширных инфарктах ствола мозга на основании моста. Характеризуется полным отсутствием произвольной двигательной активности, за исключением движений глаз в вертикальном направлении и мигания. Эти движения обеспечивают контакт с больным. Синдром в строгом смысле слова не относят к расстройствам сознания, однако его необходимо знать, так как состояние изоляции нередко путают с комой или состоянием акинетического мутизма.

**Смерть мозга** - состояние, при котором все функции мозга утрачены. Характеризуется полной утратой сознания, отсутствием самостоятельного дыхания, тенденцией к артериальной гипотензии, диффузной мышечной атонией, арефлексией (могут сохраняться отдельные спинальные рефлексы), двусторонним фиксированным мидриазом. В условиях сохранной работы сердца и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) функции остальных внутренних органов можно продлить на довольно длительный срок. Проблемы, связанные с определением критериев смерти мозга, крайне сложны, особенно с этической точки зрения. Во многих странах эти критерии суммированы в специально принятых протоколах. Определение смерти мозга имеет большое значение для трансплантологии.

## классификация угнетения сознания и комы

Существуют различные классификации нарушения сознания. Н.К. Боголепов, одним из первых детально описавший и систематизировавший коматозные состояния (1962), выделяет четыре степени комы: легкую, выраженную, глубокую и терминальную. Это деление основано на клинической оценке степени угнетения активности корковых, подкорковых и стволовых отделов мозга. В классификации, предложенной А.Р. Шахновичем (1988), степень угнетения сознания определяется исходя из сочетания наличия и отсутствия наиболее информативных признаков, зависящих от функционального состояния как супра-, так и субтен-ториальных структур (ответы на вопросы, ориентированность, выполнение инструкций, открывание глаз на звук или

боль, двусторонний мидриаз, окулоцефалический рефлекс, мышечная атония). По этой классификации нарушения сознания подразделяют на умеренное и глубокое оглушение, апаллическое состояние, кому, глубокую кому и запредельную кому. Сходное трехступенчатое деление коматозного состояния характерно и для других классификаций (Коновалов А.Н. и др., 1982). Обозначение по сути сходных коматозных состояний может быть различным. Так, кома (умеренная кома), глубокая кома, терминальная (атоническая) кома соответствуют коме I, II, III. В последние десятилетия одной из наиболее распространенных классификаций угнетения сознания стала шкала комы Глазго (Glasgo Coma Scale, 1974). Шкала основана на суммарной балльной оценке трех функций: речи, движений и открывания глаз. Она позволяет врачу или медицинскому работнику любой специальности быстро определить тяжесть состояния больного.

## Шкала комы Глазго

### Открывание глаз

• Произвольное - 4.

• На обращенную речь - 3.

• На болевой стимул - 2.

• Отсутствует - 1.

### Двигательная реакция

• Выполняет команды - 6.

• Целенаправленная на болевой раздражитель - 5.

• Нецеленаправленная на болевой раздражитель - 4.

• Тоническое сгибание на болевой раздражитель - 3.

• Тоническое разгибание на болевой раздражитель - 2.

• Отсутствует - 1.

### Вербальная функция (при отсутствии интубации)

• Ориентирован и способен поддержать беседу - 5.

• Дезориентирован, может говорить - 4.

• Бессвязная речь - 3.

• Нечленораздельная речь - 2.

• Отсутствует - 1.

**Вербальная функция** (при интубации)

• Вероятно, способен говорить - 3.

• Сомнительная способность говорить - 2.

• Нет реакции - 1.

Предложенная балльная оценка соотносится с описательными классификациями приблизительно следующим образом:

• 15 баллов - ясное сознание;

• 14-13 баллов - умеренное оглушение;

• 12-10 баллов - глубокое оглушение;

• 9-8 баллов - сопор;

• 7 баллов и менее - коматозные состояния.

Классификации нарушения сознания позволяют в определенной мере судить о степени и уровне повреждения мозга и обосновывать прогноз заболевания. Выход из комы (умеренной комы, комы I) возможен, при этом может быть полностью восстановлена нормальная работа мозга. Глубокая кома (кома II) чаще заканчивается летальным исходом или переходом в хроническое состояние. Запредельная кома (атоническая, кома III) практически всегда необратима.

## принципы обследования больного

При обследовании больного с любыми расстройствами сознания прежде всего необходимо оценить адекватность состояния жизненно важных функций (дыхательной и сердечно-сосудистой) и при признаках их нарушения принять срочные соответствующие меры. Обращают внимание на глубину, частоту, ритм дыхания, частоту и ритм сердечных сокращений, напряженность пульса, величину АД.
Обследование больного с нарушением сознания проводят по общим принципам, но ввиду ограниченного контакта с больным или отсутствия контакта обследование имеет ряд особенностей.

## Анамнез

При сборе анамнеза у родственников или свидетелей развития заболевания необходимо выяснить, были ли у больного какие-либо предшествующие заболевания и жалобы (недавняя ЧМТ, головные боли, головокружение, хронические соматические или психические заболевания). Следует узнать, пользовался ли пострадавший какими-либо лекарственными препаратами. Необходимо установить, какие симптомы непосредственно предшествовали изменению сознания, каков темп развития болезни. Внезапное быстрое развитие комы без каких-либо предшествующих факторов у

молодых чаще свидетельствует в пользу лекарственной интоксикации или внутричерепного кровоизлияния. У пожилых людей такое развитие типично для кровоизлияния или инфаркта ствола мозга.

## Осмотр

При общем осмотре обращают внимание на наличие признаков травмы головы, туловища и конечностей, прикуса языка, признаков общего заболевания (окраска, тургор и температура кожных покровов, состояние питания, высыпания на коже и слизистых оболочках, отеки и т.д.), запах изо рта, следы уколов.

При проведении неврологического осмотра особое внимание следует обращать на следующие группы симптомов.

**Положение больного.** Необходимо отметить запрокидывание головы, свидетельствующее о выраженном менингеальном синдроме (менингит, субарахноидальное кровоизлияние), асимметрию положения конечностей по оси тела (гемипарез), положение рук и ног в состоянии сгибания и/или разгибания (декортикация, децеребрация). Обращают внимание на наличие судорог (проявление эпилептического синдрома, интоксикации при эклампсии, уремии), горметонии (свидетельствует о двустороннем поражении медиальных структур промежуточного мозга, типично для внутрижелудочковых кровоизлияний), фибриллярных подергиваний в разных группах мышц (электролитные нарушения), гиперкинезов, непроизвольных автоматических движений (по типу счета монет, ходьбы и др.), хаотичного двигательного возбуждения (гипоксия), движений по типу избавления-стряхивания, отталкивания мнимых предметов (галлюцинации) и др.

**Речевой контакт и его особенности.** Речь больного может меняться от развернутой, внятной до полного отсутствия. При возможности беседы с больным оценивают его ориентированность в месте, времени, личной ситуации, темп, связанность и внятность речи. Необходимо обратить внимание на содержание речи (бред, галлюцинации). Следует помнить о том, что нарушения речи могут быть локальным симптомом поражения речевых центров доминантного полушария (афазии), мозжечка (скандированная речь), ядер IX, X и XII пар ЧН (нарушение фонации, дизартрия). В этих случаях их нельзя учитывать для характеристики состояния сознания.

**Выполнение инструкций и оценка двигательных реакций.** При понимании обращенной речи оценивают выполнение двигательных инструкций: правильность, скорость включения в задание, темп выполнения, истощаемость.

Если пациент не выполняет инструкции, оценивают двигательную реакцию на болевое раздражение. Наилучшей считают реакцию, при которой больной совершает координированные движения по устранению раздражителя. Менее дифференцирована реакция отдергивания. Патологической следует признать

двигательную реакцию в виде тонического разгибания в руке или ноге, часто имеющую глобальный характер с вовлечением обеих сторон. Отсутствие какой-либо двигательной реакции на боль прогностически неблагоприятно.

**Состояние рефлекторной сферы.** Оценивают состояние физиологических рефлексов (повышение, угнетение, отсутствие), их диссоциацию по оси тела. Отмечают наличие патологических, хватательных и защитных рефлексов, рефлексов орального автоматизма. Оценка рефлекторной сферы дает важную информацию о локализации, уровне поражения мозга, степени угнетения его функций.

**Открывание глаз на звук или боль** - один из важнейших признаков оценки состояния бодрствования. Если реакция открывания глаз отсутствует, состояние расценивают как коматозное. При оценке этой реакции необходимо учитывать наличие выраженного двустороннего отека век, локальное повреждением ядер глазодвигательных нервов в стволе мозга. Иногда больной в бессознательном состоянии лежит с открытыми глазами (бодрствующая кома), что может быть обусловлено состоянием тонуса соответствующих мышц. Для этих больных типично отсутствие мигательного рефлекса и непроизвольного мигания.

**Положение и движения глазных яблок** имеют большое значение для определения уровня повреждения головного мозга и дифференцировки органического и метаболического поражения. При наличии речевого контакта и выполнения инструкций оценивают произвольные движения глаз, обращая внимание на взор вверх, объем взора в стороны, содружествен-ность движений. При отсутствии контакта исследуют рефлекторные движения глаз: рефлекторный взор вверх, наличие окулоцефалического и вестибулоцефалического рефлексов. При нормальном окулоцефалическом рефлексе быстрый пассивный поворот головы вызывает отклонение глаз в противоположную сторону с быстрым возращением к исходному состоянию. Окуловестибулярная реакция заключается в появлении нистагма в сторону раздражителя при орошении наружного слухового прохода ледяной водой. При супратенториальных процессах можно наблюдать отклонение глазных яблок в сторону очага (поражение адверсивных полей). Односторонний птоз и расходящееся косоглазие свидетельствуют о поражении глазодвигательного нерва, что в сочетании с прогрессирующим угнетением сознания типично для развития тенториального вклинения. Для органического поражения на уровне среднего мозга типичны разностояние глазных яблок по вертикали (симптом Мажанди), отведение глазных яблок вниз (симптом

Парино), сходящееся или расходящееся косоглазие, диагональный или ротаторный моноили бинокулярный спонтанный нистагм. При поражении на уровне моста можно наблюдать плавающие и скачкообразные содружественные или разнонаправленные движения глазных яблок, спонтанный бинокулярный или монокулярный горизонтальный либо вертикальный нистагм. Окулоцефалический и

окуловестибулярный рефлексы могут быть неполными либо отсутствуют. Эти реакции высокоинформативны для прогнозирования исхода заболевания. Их отсутствие прогностически неблагоприятно и чаще всего свидетельствует о необратимости комы. Следует помнить, что окулоцефалический рефлекс не исследуют при травме шейного отдела позвоночника или подозрении на нее.

**Состояние зрачков и их реакция на свет.** Необходимо обратить внимание на двустороннее сужение зрачков (может свидетельствовать о поражении претектальной области и моста, типично для уремии, алкогольной или наркотической интоксикации). Появление анизокории бывает одним из первых проявлений тенториального вклинения. Двустороннее расширение зрачков свидетельствует о повреждении на уровне среднего мозга. Оно также типично для применения холинолитиков (например, атропина). Крайне важно исследовать реакцию зрачков на свет. Двустороннее отсутствие зрачковых реакций в сочетании с расширением зрачков (фиксированный мидриаз) - крайне неблагоприятный прогностический признак.

При исследовании **роговичных рефлексов** следует ориентироваться на лучшую реакцию, так как одностороннее ее отсутствие может быть обусловлено нарушением чувствительности роговицы в рамках проводниковых расстройств чувствительности, а не поражением ствола.

## Инструментальные и лабораторные исследования

При обследовании больного с нарушением сознания обязательно максимально быстрое выполнение КТ или МРТ. Исследование позволяет подтвердить или исключить наличие структурных изменений мозга, что имеет очень большое значение, особенно при дифференциальной диагностике нарушений сознания неустановленной этиологии. При наличии структурных изменений мозга результаты КТ и МРТ позволяют определить тактику ведения больного (консервативная или хирургическая). При отсутствии КТ и МРТ необходимо выполнить краниографию и спондилографию шейного отдела позвоночника, чтобы исключить повреждения костей черепа и шеи, а также эхоэнцефалографию. При раннем поступлении больного с подозрением на ишемический инсульт и недоступности специальных методов обследования (КТ-перфузия, диффузионные методы при МРТ) необходимы повторные исследования в соответствии со сроками формирования ишемического очага.

До начала лечения необходимо провести **лабораторные исследования** с определением как минимум следующих параметров: содержания глюкозы крови, электролитов, мочевины, осмолярности крови, содержания гемоглобина, газового состава крови. Во вторую очередь по показаниям проводят исследования на наличие седативных и токсичных веществ в крови и моче, исследование функций печени, щитовидной железы, надпочечников, свертывающей системы крови, посевы крови при подозрении на септическое состояние и др. При подозрении на нейроинфекцию

необходимо выполнить **люмбальную пункцию** с анализом состава ликвора, определением содержания глюкозы, бактериоскопическим и бактериологическим исследованием.

Важное исследование больного в бессознательном состоянии - **электроэнцефалограмма (ЭЭГ).** Она помогает дифференцировать органическую, метаболическую и психогенную кому, а также позволяет характеризовать степень угнетения и дезинтеграции работы мозга. ЭЭГ имеет исключительное значение в констатации смерти мозга. Некоторую помощь в определении функционального состояния мозга оказывает исследование вызванных потенциалов на различные виды стимуляции.

## основные этапы неотложной помощи, дальнейшее ведение и лечение больного

Независимо от причины комы, первыми мероприятиями являются оценка витальных функций, устранение и профилактика их нарушений. Необходимы следующие действия.

• Обеспечение оксигенации (освобождение дыхательных путей, интубация, при необходимости - трахеостомия, ИВЛ).

• Нормализация и стабилизация кровообращения (введение гипотензивных препаратов или вазопрессоров, антиаритмических средств, поддержание сердечной деятельности, нормализация объема циркулирующей крови).

• Введение больших доз тиамина при подозрении на злоупотребление алкоголем.
• Введение антиконвульсантов при наличии судорог.

• Введение глюкозы или декстрозы (риск гипогликемического повреждения мозга выше, чем усугубление энцефалопатии при гипергликемии) с последующей коррекцией после получения анализов.

• Введение седативных препаратов при наличии психомоторного возбуждения.

• Нормализация водно-электролитных нарушений и кислотно-щелочного баланса.

• Нормализация температуры тела.

• Введение антибиотиков (ЧМТ, подозрение на нейроинфекцию или наличие признаков бактериальной инфекции).

• Промывание желудка при подозрении на лекарственное или пищевое отравление.

Дальнейшее лечение зависит от результатов обследования и определения причины комы и включает дезинтоксикацию (в том числе специфическую) при отравлениях, назначение налоксона при передозировке наркотических средств, гемодиализ при

почечной недостаточности, применение больших доз тиамина при отравлении алкоголем и др. Необходимо помнить о нейрохирургической помощи при объемных поражениях мозга, когда промедление может стоить жизни больному (эпи-, субдуральные и внутримозговые гематомы, острая окклюзия ликворных путей и др.).

# Глава 7. Нарушение когнитивных функций

**Деменция** (от лат. *de* - утрата, *mentos* - ум; синоним - слабоумие) - приобретенные устойчивые полифункциональные когнитивные нарушения (ухудшение памяти, интеллекта, умственной работоспособности и др.), которые выражены в значительной степени, определяются на фоне ясного сознания и имеют причиной органическое поражение головного мозга.

• Приобретенный характер когнитивных нарушений при деменции свидетельствует о том, что это состояние развивается в результате какого-либо произошедшего в течение жизни поражения головного мозга. Деменция представляет собой снижение интеллекта по сравнению с исходно более высоким уровнем. Этим деменция отличается от изначальной недоразвитости когнитивных функций (олигофрении).

• Устойчивость нарушений подразумевает, что они присутствуют в течение определенного продолжительного времени. Так, в соответствии с рекомендациями Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) диагноз «деменция» правомочен при длительности когнитивных расстройств не менее 6 мес. До этого срока диагноз может быть сформулирован предположительно.

• Полифункциональный характер нарушений подразумевает одновременное страдание нескольких когнитивных функций, например памяти и речи, памяти и интеллекта или памяти, интеллекта и речи и т.д. (см. раздел «Клиническая картина»). При этом нарушение каждой когнитивной функции выражено в значительной степени.

• Значительная степень нарушений подразумевает тот факт, что они оказывают негативное влияние на повседневную жизнь, т.е. вызывают затруднения по крайней мере в одной из следующих областей: профессиональной деятельности, хобби и увлечениях, взаимодействии с другими людьми, повседневном быту, самообслуживании. При отсутствии таких затруднений следует говорить не о деменции, а о недементных (легких или умеренных) когнитивных нарушениях.

Когнитивные нарушения при деменции выявляются на фоне ясного сознания, т.е. они не связаны с помрачением сознания. Пациент с деменцией демонстрирует расстройства памяти и внимания, находясь в состоянии активного бодрствования. Этим деменция отличается от делирия.

По определению, в основе деменции всегда лежит органическое поражение головного мозга. Важно оговориться, что оно не всегда носит первичный характер, т.е. не всегда связано с непосредственным анатомическим повреждением церебральных структур. Головной мозг может страдать вторично по отношению к соматической патологии. Патогенетическим механизмом поражения в таких случаях становятся системные дисметаболические расстройства (так называемая дисметаболи-ческая энцефалопатия, например, при гипотиреозе).

Следует отметить, что тяжелая депрессия иногда приводит к выраженным когнитивным расстройствам при отсутствии органического поражения головного мозга. Для обозначения таких состояний используют термины «псевдодеменция» и «депрессивная псевдодеменция» (подробнее см. раздел «Диагностика и дифференциальная диагностика»).

## эпидемиология

Распространенность деменции составляет не менее 5% среди пациентов старше 65 лет и многократно увеличивается в старших возрастных группах. Всего в мире в 2006 г. был официально зарегистрирован 21 млн пациентов с деменцией.

## классификация

По выраженности когнитивные нарушения разделяют на легкие, умеренные и тяжелые. Деменция - один из видов тяжелых когнитивных нарушений.

• Тяжелыми считают расстройства когнитивных функций, ограничивающие повседневную деятельность и приводящие к частичной или полной утрате независимости и самостоятельности пациента. Помимо деменции, тяжелые когнитивные расстройства отмечают при делирии (чаще преходящего характера) и депрессивной псевдодеменции. К тяжелым когнитивным нарушениям также следует отнести выраженные монофункциональные расстройства, например грубую афазию, апраксию и другие, ограничивающие повседневную деятельность.

• Умеренные когнитивные нарушения представляют собой моноили полифункциональный дефект, субъективно осознаваемый и/или обращающий на себя внимание окружающих, но не вызывающий дезадаптации пациента, т.е. утраты независимости и самостоятельности. При этом пациент может испытывать затруднения в сложных и необычных для него видах деятельности. Более чем в половине случаев умеренные когнитивные нарушения со временем трансформируются в деменцию. Таким образом, этот синдром обычно отмечают в додементных стадиях прогрессирующих заболеваний головного мозга.

• Легкие когнитивные нарушения - субъективное и/или объективное снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальным исходным уровнем, не вызывающее каких-либо затруднений в повседневной активности, в том числе и в наиболее сложных ее видах.

## клиническая картина

Клиническая картина деменции складывается из когнитивных, поведенческих, эмоциональных расстройств и нарушений повседневной деятельности. Когнитивные нарушения представляют собой клиническое ядро любой деменции, бывают

основным симптомом данного состояния, поэтому их наличие обязательно для постановки диагноза.

**Когнитивные функции** (от англ. cognition - «познание») - наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется рациональное познание мира и взаимодействие с ним. Синонимами термина «когнитивные функции» являются «высшие мозговые функции», «высшие психические функции» или «познавательные функции».

Обычно к когнитивным относят следующие функции головного мозга.
• Восприятие (гнозис) - способность распознавать информацию, полученную от органов чувств.

• Память - способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию.

• Психомоторная функция (праксис) - способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы.

• Речь - способность понимать и выражать свои мысли с помощью слов.

• Интеллект (мышление) - способность анализировать информацию, обобщать, выявлять сходства и различия, выносить суждения и умозаключения, решать задачи.

• Внимание - способность выделить из общего потока информации наиболее важное, концентрироваться на текущей деятельности, поддерживать активную умственную работу.

• Регуляция произвольной деятельности - способность произвольно выбрать цель деятельности, построить программу для достижения этой цели и контролировать выполнение данной программы на различных этапах деятельности. Недостаточность регуляции приводит к снижению инициативы, остановкам текущей деятельности, повышенной отвлекаемости. Такие расстройства принято обозначать термином «дизрегуляторные нарушения».

По определению, деменция - полифункциональное нарушение, поэтому она характеризуется одновременной недостаточностью нескольких или сразу всех когнитивных способностей. Однако различные когнитивные функции страдают в разной степени - в зависимости от причин деменции. Анализ особенностей когнитивных расстройств играет важную роль в установлении точного нозологического диагноза.

Самым частым видом когнитивных расстройств при деменциях различной этиологии бывают нарушения памяти. Выраженные и прогрессирующие нарушения памяти сначала на недавние, а затем и на отдаленные события жизни - основной симптом болезни Альцгеймера. Заболевание дебютирует с расстройств памяти, затем к ним

присоединяются нарушения пространственного праксиса и гнозиса. У части больных, особенно моложе 65-70 лет, также развиваются речевые нарушения по типу акустико-мнестической афазии. В меньшей степени выражены нарушения внимания и регуляции произвольной деятельности.
В то же время нарушения регуляции произвольной деятельности становятся на начальных этапах основной клинической характеристикой сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви, а также заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев (болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и др.). Расстройства пространственного гнозиса и праксиса также присутствуют, но имеют иную природу и поэтому не приводят, в частности, к дезориентировке на местности. Отмечают и нарушения памяти, обычно выраженные в умеренной степени. Дисфазические расстройства нехарактерны.

Для лобно-височной дегенерации (лобно-височная деменция) наиболее типично сочетание дизрегуляторных когнитивных расстройств и нарушений речи по типу акустико-мнестиче-ской и/или динамической афазии. При этом память на события жизни длительное время остается сохранной.

При дисметаболической энцефалопатии в наибольшей степени страдают динамические характеристики когнитивной деятельности: скорость реакции, активность психических процессов, характерны повышенная утомляемость и отвлекаемость. Часто это сочетается с различными по выраженности нарушениями цикла сон-бодрствование.

**Эмоциональные нарушения** в виде депрессии в наибольшей степени распространены и выражены на начальных стадиях дементирующего процесса и постепенно регрессируют в дальнейшем. Эмоциональные расстройства в виде депрессии встречаются приблизительно у 25-50% пациентов с начальными стадиями болезни Альцгеймера, в большинстве случаев сосудистой деменции и заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев. Весьма характерны также расстройства тревожного ряда, особенно на ранних этапах болезни Альцгеймера.

**Поведенческие нарушения** - патологическое изменение поведения больного, доставляющее беспокойство ему самому и/или окружающим его людям. Как и эмоциональные нарушения, поведенческие расстройства не обязательны для постановки диагноза деменции, но они встречаются весьма часто (приблизительно у 80% пациентов). Поведенческие нарушения обычно развиваются на стадии легкой или умеренной деменции.
К наиболее распространенным поведенческим нарушениям относят следующие.

• Апатия - снижение мотивации и инициативы, отсутствие или уменьшение какой-либо продуктивной деятельности пациента.

• Раздражительность и агрессивность.

• Бесцельная двигательная активность - хождение из угла в угол, бродяжничество, перекладывание вещей с места на место и др.

• Нарушения сна - трудности засыпания или поддержания сна, повышенная сонливость, нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз и др.

• Нарушения пищевого поведения - снижение или повышение аппетита, изменение пищевых пристрастий (например, повышенная тяга к сладкому), гипероролизм (постоянное жевание, сосание, причмокивание, плевки, поедание несъедобных предметов и др.).

• Некритичность - утрата чувства дистанции, нескромные или нетактичные вопросы и замечания, сексуальная несдержанность.

• Бред - устойчивые ложные умозаключения. Наиболее типичны бред ущерба (родственники обворовывают или замышляют что-то недоброе), бред ревности, двойников (супруга заменили внешне очень похожим недоброжелателем), бред по типу «я не у себя дома».

• Галлюцинации - чаще зрительные, в виде образов людей или животных, реже слуховые.

**Нарушения повседневной деятельности** представляют собой интегральный результат когнитивных и поведенческих симптомов деменции, а также других неврологических нарушений, связанных с основным заболеванием головного мозга. Под термином «нарушение повседневной деятельности» понимают расстройства профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациента. О наличии нарушений повседневной деятельности свидетельствует невозможность или существенные затруднения на работе, при взаимодействии с другими людьми, выполнении бытовых обязанностей, а в тяжелых случаях - при самообслуживании. Наличие нарушений повседневной деятельности свидетельствует о большей или меньшей утрате больным независимости и самостоятельности, о необходимости посторонней помощи. К сфере повседневной активности относят такие виды деятельности:
• профессиональную - способность эффективно продолжать свою работу в прежнем качестве;

• социальную - способность эффективно взаимодействовать с другими людьми;

• инструментальную - способность пользоваться бытовой техникой;

• самообслуживание - способность одеваться, выполнять гигиенические процедуры, принимать пищу и др.

Сроки развития и последовательность возникновения тех или иных симптомов деменции обусловлены характером основного заболевания, однако можно проследить некоторые наиболее общие закономерности.

Как правило, деменции предшествует **стадия умеренных когнитивных нарушений** (англ. - mild cognitive impairment - MCI). Под умеренными когнитивными нарушениями принято понимать снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы, но не влияющее существенно на повседневную активность.

**Модифицированные диагностические критерии синдрома умеренных когнитивных нарушений** (Touchon J., Petersen R., 2004)

• Когнитивные нарушения по словам больного и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительнее).

• Признаки произошедшего недавно ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой для данного человека.

• Объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологических тестов не менее чем на 1,5 стандартного отклонения от среднестатистической возрастной нормы).

• Нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако могут быть трудности в сложных видах деятельности.

• Деменция отсутствует - результат краткой шкалы оценки психического статуса составляет не менее 24 баллов.

На этапе умеренных когнитивных нарушений больной жалуется на ухудшение памяти или снижение умственной работоспособности. Эти жалобы подтверждаются данными нейропсихологического исследования, которое выявляет объективные когнитивные нарушения. Однако когнитивные расстройства на данном этапе выражены в небольшой степени, так что значимо не ограничивают обычной для больного повседневной активности. При этом возможны трудности в сложных и непривычных видах деятельности, но пациенты с умеренными когнитивными нарушениями сохраняют трудоспособность, они независимы и самостоятельны в социальной жизни и быту, не нуждаются в посторонней помощи. Критика к своему состоянию чаще всего сохранна, поэтому больные, как правило, бывают адекватно встревожены изменениями своего когнитивного статуса. Нередко умеренные когнитивные нарушения сопровождаются эмоциональными расстройствами в виде тревоги и депрессии.

Прогрессирование нарушений и появление затруднений при обычных для пациента видах деятельности (работа, взаимодействие с другими людьми и др.) свидетельствуют о формировании**синдрома легкой деменции.** На данном этапе пациенты полностью адаптированы в пределах своей квартиры и ближайшего района, но испытывают затруднения на работе, при ориентировании в малознакомой местности, вождении автомобиля, выполнении расчетов, совершении финансовых сделок и других сложных видах деятельности. Ориентировка в месте и времени, как правило, сохранна, но из-за расстройств памяти возможно ошибочное определение точной даты. Критика к своему состоянию частично утрачивается. Сужается круг интересов, что связано с неспособностью поддерживать более сложные в интеллектуальном отношении виды активности. Поведенческие нарушения часто отсутствуют, в то время как расстройства тревожно-депрессивного круга встречаются очень часто. Весьма характерно заострение преморбидных личностных особенностей (например, бережливый человек становится жадным и т.п.).

Возникновение трудностей в пределах собственного дома - признак перехода на **стадию умеренной деменции.** Сначала возникают сложности при пользовании бытовой техникой (так называемые нарушения инструментальной повседневной деятельности). Больные разучиваются готовить еду, пользоваться телевизором, телефоном, дверным замком и др. Возникает необходимость в посторонней помощи: сначала лишь в отдельных ситуациях, а затем - большую часть времени. В стадии умеренной деменции больные, как правило, дезориентированы во времени, но ориентированы в месте и собственной личности. Отмечают значительное снижение критики: больные в большинстве случаев отрицают наличие у себя каких-либо нарушений памяти или других высших мозговых функций. Весьма характерны (но не обязательны) поведенческие расстройства, способные достигать значительной выраженности: раздражительность, агрессивность, бредовые идеи, бесцельная двигательная активность и др. По мере дальнейшего прогрессирования патологического процесса начинают появляться трудности при самообслуживании (одевание, выполнение гигиенических процедур).

**Тяжелая деменция** характеризуется почти полной беспомощностью больного в большинстве бытовых ситуаций, что вызывает необходимость постоянной посторонней помощи. В этой стадии постепенно регрессируют бред и другие поведенческие расстройства, что связано с нарастающей интеллектуальной недостаточностью. Больные дезориентированы в месте и времени, присутствуют выраженные нарушения праксиса, гнозиса и речи. Значительная выраженность когнитивных расстройств делает дифференциальную диагностику между различными нозологическими формами деменции весьма затруднительной в данной стадии. Присоединяются неврологические расстройства, такие как нарушения походки и тазовых функций. Финальные стадии деменции характеризуются утратой речи,

невозможностью самостоятельно ходить, недержанием мочи и неврологическими симптомами декортикации.

**Основные этапы развития деменции** (табл. 7.1)

• Умеренные когнитивные нарушения.

• Нарушение профессиональной и социальной деятельности.

• Снижение критики, изменение личности.

• Нарушение инструментальной повседневной активности.

• Формирование поведенческих нарушений.

• Нарушение самообслуживания.

• Утрата речи, тазовые нарушения, недержание мочи.

• Декортикация.

**Таблица 7.1.** Характеристика основных этапов когнитивного дефицита

| Этап | Когнитивные функции | Эмоциональные и поведенческие нарушения | Повседневная активность |
|---|---|---|---|
| Умеренные когнитивные нарушения | Негрубые нарушения при сохранной критике | Тревожно-депрессивныенарушения | Не нарушена |
| Легкая деменция | Выраженные нарушения при сниженной критике. Дезориентировка во времени | Тревожно-депрессивныенарушения. Изменения личности | Нарушена профессиональная и социальная активность. Дома больной независим |
| Умеренная деменция | Выраженные нарушения при сниженной критике. Дезориентировка в месте и времени | Бред, агрессия, бесцельнаядвигательная активность,нарушения сна и аппетита,бестактность | Нарушена инструментальная повседневная активность. Иногда нуждается в посторонней помощи |
| Тяжелая деменция | Очень грубые нарушения. Дезориентировка в месте и времени, иногда - всобственной личности | Регресс бреда, безынициативность | Нарушено самообслуживание. Постоянно нуждается в посторонней помощи |

**этиология**

Деменция - полиэтиологический синдром, развивающийся при различных заболеваниях. Существует несколько десятков нозологических форм, в рамках которых может развиваться синдром деменции. Самыми распространенными из них бывают болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, цереброваскулярные заболевания, лобно-височная дегенерация, заболевания с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев («подкорковые деменции»).

**Основные причины деменции** следующие.

• Нейродегенеративные заболевания:

=· болезнь Альцгеймера;

= болезнь телец Леви;

= лобно-височная дегенерация;

= болезнь Паркинсона;

= прогрессирующий надъядерный паралич;

= болезнь Гентингтона.

• Сосудистые заболевания головного мозга:

= последствия «стратегического» инфаркта;

= мультиинфарктная деменция;

= подкорковая сосудистая деменция;

= геморрагическая деменция;

= смешанные варианты.

• Смешанные (сосудисто-дегенеративные) поражения головного мозга.

• Дисметаболические энцефалопатии:

= алкоголизм;

= соматогенные нарушения (гипоксическая энцефалопатия; печеночная энцефалопатия; почечная энцефалопатия; гипогликемическая энцефалопатия; гипотиреоз);

= дефицитные состояния (дефицит витаминов $B_1$*, $B_{12}$*, фолиевой кислоты, белков);

= интоксикации солями металлов (алюминия, цинка, меди);

= интоксикации лекарственными препаратами (холиноли-тиками, барбитуратами, бензодиазепинами, нейролептиками, солями лития и др.);

= гепатолентикулярная дегенерация.

• Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания:

= ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия;

= губчатая энцефалопатия (болезнь Крейтцфельда-Якоба);

= прогрессирующие панэнцефалиты (коревой, Ван-Бо-гарта, краснушный);

= последствия острых и подострых менингоэнцефалитов;

= прогрессивный паралич;

= рассеянный склероз;

= прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

• ЧМТ.

• Опухоль головного мозга.

• Ликвородинамические нарушения [нормотензивная (аре-зорбтивная) гидроцефалия].

## диагностика и дифференциальная диагностика

Первый этап диагностики деменции заключается в выявлении когнитивных нарушений и оценке их тяжести (синдро-

мальный диагноз). Для исследования когнитивных функций используют клинические методы (сбор жалоб, анамнеза больного) и нейропсихологические тесты. В идеале каждый больной с жалобами когнитивного характера должен пройти подробное нейропсихологическое исследование, однако на практике это едва ли возможно. Поэтому неврологам, психиатрам и врачам других специальностей рекомендуется во время беседы с больным самостоятельно применять так называемые скрининговые шкалы деменции, занимающие относительно небольшое время и довольно простые в проведении и интерпретации. Наиболее часто используют краткую шкалу оценки психического статуса (табл. 7.2) и тест рисования часов.

## Краткая шкала оценки психического статуса

**Таблица 7.2.** Краткая шкала оценки психического статуса*

| Исследуемая функция | Задание | Количество баллов |
|---|---|---|
| Ориентировка во времени | Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года) | 0-5 |
| Ориентировка в месте | Где мы находимся (страна, область, город, клиника, комната)? | 0-5 |
| Восприятие | Повторите три слова: лимон, ключ, шар | 0-3 |
| Концентрация внимания | Серийный счет (например, от 100 отнять 7) - пять раз | 0-5 |
| Память | Припомните три слова (прозвучавших при проверке восприятия) | 0-3 |
| Называние предметов | Что это такое? (Больной должен назвать показанные ему предметы, например ручку и часы) | 0-2 |
| Повторение фразы | Повторите фразу: «Никаких если, никаких но» | 0-1 |
| Понимание команды | Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол | 0-3 |
| Чтение | Прочитайте вслух то, что написано («Закройте глаза»), и выполните это | 0-1 |
| Письмо | Придумайте и напишите какое-нибудь предложение | 0-1 |
| Рисование | Срисуйте данный рисунок | 0-1 |

Общая сумма баллов составляет 0-30.

## Инструкции и интерпретация

• **Ориентировка во времени.** Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год, день недели и время года. За каждый правильный ответ начисляют 1 балл. Таким образом, больной может получить от 0 до 5 баллов.

• **Ориентировка в месте.** Задают вопрос: «Где мы находимся?» Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). За каждый правильный ответ больной получает 1 балл. Таким образом, за данную пробу пациент также может получить от 0 до 5 баллов.

• **Восприятие.** Больному дают инструкцию: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: лимон, ключ, шар». Слова нужно произносить максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение каждого слова больным оценивают в 1 балл. После этого спрашиваем больного: «Запомнили слова? Повторите их еще раз». Если больной затрудняется повторно их произнести, называют слова вновь, пока больной их не запомнит (но не более 5 раз). В баллах оценивают только результат первого повторения. При этой пробе пациент может получить от 0 до 3 баллов.

• **Концентрация внимания.** Дают следующую инструкцию: «Пожалуйста, от 100 отнимите 7, от того, что получится, еще раз отнимите 7 и так сделайте несколько раз». Используют 5 вычитаний (до результата 65). За каждое правильное вычитание начисляют 1 балл. Больной может получить в данной пробе от 0 до 5 баллов. В случае ошибки врач должен поправить пациента, подсказав правильный ответ. Балл за ошибочное действие не начисляют.

• **Память.** Просят больного вспомнить слова, которые он заучивал при проверке восприятия. Каждое правильно названное слово оценивают в 1 балл.

• **Называние предметов.** Показывают больному ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично используют часы. Каждый правильный ответ оценивают в 1 балл.

• **Повторение фразы.** Просят больного повторить следующую фразу: «Никаких если, никаких но». Фразу произносят только 1 раз. Правильное повторение оценивают в 1 балл.

• **Понимание команды.** Устно дают команду, предусматривающую последовательное совершение трех действий. «Возьмите лист бумаги правой рукой, сложите его вдвое и положите на стол». Каждое правильно выполненное действие оценивают в 1 балл.

• **Чтение.** Больному дают лист бумаги, на котором крупными буквами написано: «ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА». Дают следующую инструкцию: «Прочитайте вслух и выполните то, что здесь написано». Больной получает 1 балл, если после правильного прочтения вслух он действительно закрывает глаза.

• **Письмо.** Больного просят придумать и написать какое-нибудь предложение. Пациент получает 1 балл в том случае, если придуманное им предложение будет осмысленным и правильным в грамматическом отношении.

• **Рисование.** Больному дают образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами, в месте пересечения образуется четырехугольник), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. В том случае если пациент перерисовывает обе фигуры, каждая из которых содержит пять углов, линии пятиугольников соединены, фигуры действительно пересекаются, в месте пересечения образуется четырехугольник, он получает 1 балл. Если хотя бы одно из условий не соблюдено, балл не начисляют.

**Общий результат** теста получают суммированием результатов по каждому из пунктов. Для деменции характерно 24 балла и менее.

## Тест рисования часов

Попросите больного на нелинованной бумаге нарисовать круглые часы со стрелками на циферблате, указывающими определенное время (например, без 15 минут 2). Пациент рисует часы самостоятельно (без подсказок), по памяти (не глядя на реальные часы). Результат оценивают по 10-балльной системе.

• 10 баллов - норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.

• 9 баллов - незначительные неточности расположения стрелок.

• 8 баллов - более заметные ошибки в расположении стрелок (одна из стрелок отклоняется от нужного времени более чем на 1 ч).

• 7 баллов - обе стрелки показывают неправильное время.

• 6 баллов - стрелки не выполняют свои функции (например, нужное время обведено кружком или написано в числовом виде).

• 5 баллов - неправильное расположение чисел на циферблате (они следуют в обратном порядке, т.е. против часовой стрелки, или расстояние между числами неодинаковое).

• 4 балла - утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга.

• 3 балла - числа и циферблат не связаны друг с другом.

• 2 балла - деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно.

• 1 балл - больной не делает попыток выполнить инструкцию.

**Интерпретация:** менее 9 баллов - признак выраженных когнитивных нарушений.

Далее следует также оценить, как влияют когнитивные нарушения на повседневную деятельность больного. Для этого необходимо получить информацию о его

профессиональной деятельности, хобби и увлечениях, степени самостоятельности при социальном общении, домашних обязанностях, пользовании бытовой техникой, самообслуживании. Информацию, полученную от больного, желательно проверить у его родственников, друзей или сослуживцев, так как для ранних стадий деменции весьма характерна диссимуляция: больные скрывают свой дефект или преуменьшают его выраженность. При наличии реальных трудностей в повседневной деятельности можно говорить о собственно деменции, в противном случае синдромальный диагноз должен быть сформулирован так: «легкие когнитивные нарушения» или «умеренные когнитивные нарушения». Таким образом, диагностическую стратегию врача можно представить в виде алгоритма, показанного на рис. 7.1.

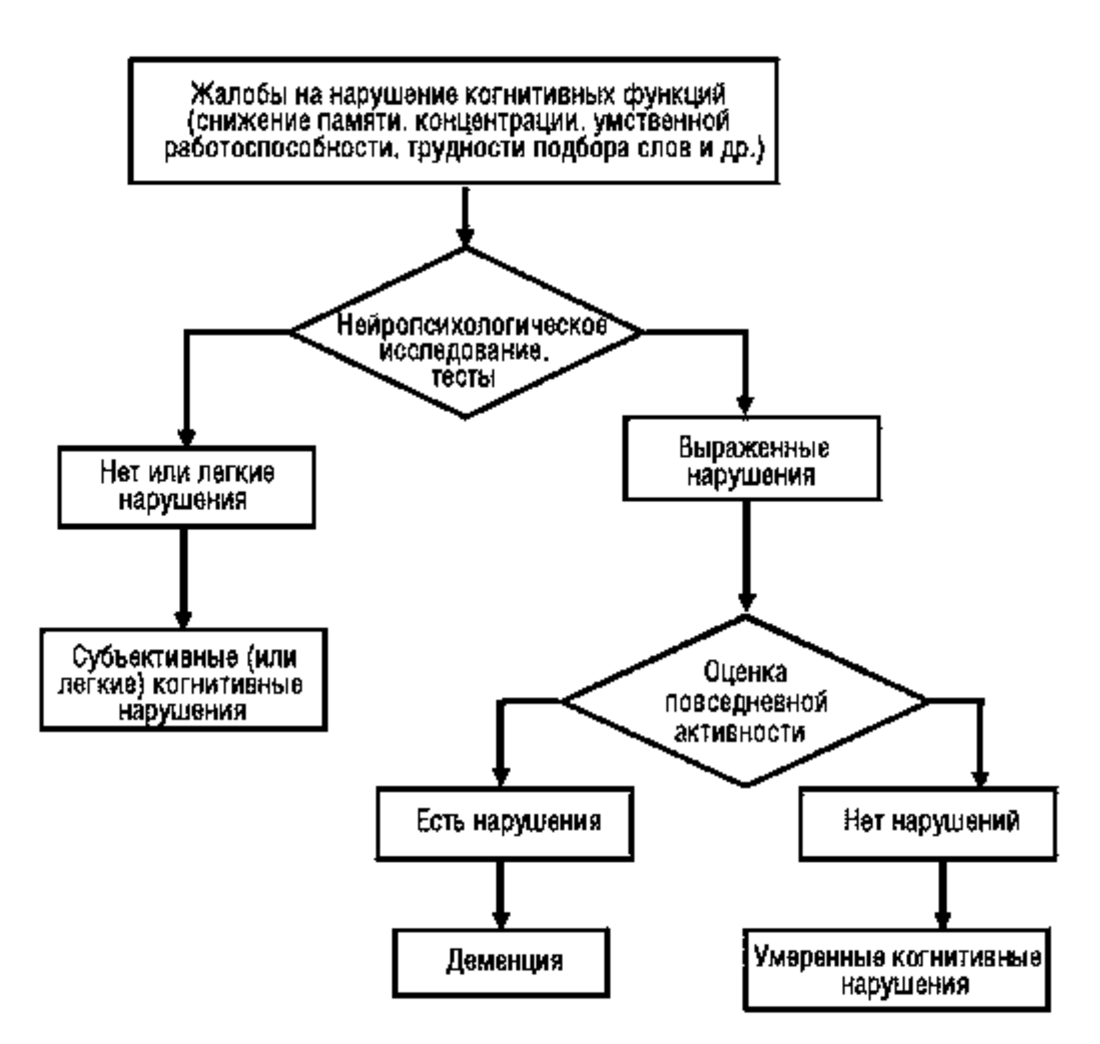



**Рис. 7.1.** Синдромальный диагноз когнитивных нарушений

Второй этап диагностического поиска - дифференциальная диагностика деменции и состояний, имитирующих деменцию, таких как псевдодеменция и делирий. По определению, деменция - выраженные первичные когнитивные нарушения, не связанные причинно-следственной связью с эмоциональными расстройствами или нарушениями уровня бодрствования или сознания.

**Депрессивная псевдодеменция** - когнитивные и/или поведенческие нарушения, вторичные по отношению к депрессии. Такие расстройства могут приводить к

затруднениям в повседневной деятельности и имитировать деменцию, однако они не имеют органического субстрата и регрессируют при нормализации настроения. Признаки наличия у больного депрессии:

• угнетенное или подавленное состояние, отмечаемое большую часть времени в течение последних 2 нед или больше;

• чувство безысходности, выраженное недовольство своей жизнью, отсутствие желания жить, частые мысли о смерти, суицидальные высказывания;

• трудности засыпания или ранние утренние пробуждения, происходящие почти каждую ночь;

• хронические головные боли (≥15 дней в месяц) или постоянная тяжесть в голове, не позволяющая сосредоточиться;

• сильное беспричинное волнение, особенно по вечерам, беспокойство, раздражительность, приводящая к частым конфликтам в семье или на работе;

• выраженное ухудшение аппетита, потеря массы тела при отсутствии соматических причин этого;

• выраженная обеспокоенность по поводу снижения памяти при нормальных или почти нормальных результатах нейропсихологических тестов.

Наличие клинически значимой депрессии - основание для консультации, наблюдения психиатра и проведения соответствующей терапии. При этом людям пожилого возраста следует избегать препаратов с выраженным антихолинергическим эффектом, таких как трициклические антидепрессанты. Препараты указанной фармакологической группы оказывают негативное воздействие в отношении когнитивных функций. Поэтому более предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. По некоторым данным, эти препараты, напротив, способствуют улучшению когнитивных функций.

Регресс когнитивных расстройств на фоне назначения антидепрессантов свидетельствует о вторичном характере нарушений высших мозговых функций по отношению к депрессии. В этих случаях справедлив диагноз псевдодеменции. Если, несмотря на хороший антидепрессивный эффект, когнитивные расстройства сохраняются, речь идет о сочетании истинной деменции и депрессии, что возможно при сосудистой и смешанной деменции, болезни Паркинсона и других заболеваниях с поражением подкорковых базальных ганглиев с деменцией, в начальных стадиях болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции. В этих случаях необходимы повторная оценка нарушений, клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Таким образом, дифференциальную диагностику псев-додеменции и истинной деменции в сочетании с депрессией осуществляют *ex juvantibus* на основании результатов соответствующей терапии.

**Делирий** - острое состояние спутанности сознания с выраженными мнестико-интеллектуальными нарушениями. Заподозрить делирий следует во всех случаях острого или подострого развития когнитивных нарушений и при наличии заметных колебаний выраженности расстройств, например в зависимости от времени суток. Обычно делирий сопровождается дезориентировкой в месте и времени, психомоторным возбуждением и психопродуктивной симптоматикой в виде бреда и галлюцинаций. Однако не все указанные признаки всегда присутствуют. Обязательным считают наличие выраженных когнитивных нарушений, связанных с помрачением или спутанностью сознания. Основные причины делирия в пожилом возрасте следующие.

• Дисметаболические нарушения: дегидратация, печеночная или почечная недостаточность, гипоксия, гипоили гипергликемия, острые интоксикации.

• Инфекционные заболевания: пневмония, мочевая инфекция, любая инфекция с высокой лихорадкой.
• Травма: ЧМТ, в том числе легкая, переломы конечностей.

• Оперативные вмешательства, особенно с использованием общей анестезии.

• Декомпенсация сердечной или дыхательной недостаточности.

При установлении причины делирия и своевременной коррекции дисметаболических или иных нарушений уровень сознания больного восстанавливается, что сопровождается значительным улучшением когнитивных функций. Однако когни-

тивные способности редко возвращаются к предделириозному состоянию. Чаще после выхода из состояния острой декомпенсации пациенты демонстрируют некоторое снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем.

Третий этап диагностического поиска - **установление нозологического диагноза деменции.** С этой целью осуществляют клинико-лабораторное и нейровизуализационное обследование больных.

Нозологическую диагностику следует начинать с поиска так называемой потенциально обратимой деменции. Потенциально обратимой деменцией называют состояние, когда своевременная диагностика и правильное лечение могут привести к полному или почти полному регрессу нарушений. По статистике, не менее 5% деменций бывают потенциально обратимыми. К ним относят такие виды:

• деменцию, вторичную по отношению к системным дис-метаболическим расстройствам (дисметаболическая энцефалопатия);

• деменцию при опухолях головного мозга или других объемных процессах;

• деменцию при нормотензивной гидроцефалии.

Основные причины дисметаболической энцефалопатии следующие:

• гипотиреоз;

• дефицит витамина $B_{12}$ или фолиевой кислоты;

• печеночная недостаточность;

• почечная недостаточность;

• хроническое гипоксическое состояние;

• отравление солями тяжелых металлов;

• алкоголизм и наркомания;
• лекарственные интоксикации (холинолитические препараты, трициклические антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепины и др.).

Минимальный объем исследований, необходимый для выявления этих причин, заключается в следующих мероприятиях:

• общий анализ крови и мочи;

• биохимическое исследование крови с определением концентрации креатинина, азота мочевины, активности печеночных ферментов, при возможности - содержания витамина $B_{12}$ и фолиевой кислоты, гомоцистеина;

• лабораторное исследование функций щитовидной железы (содержание трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину).

Применение методов нейровизуализации позволяет диагностировать такие потенциально обратимые поражения головного мозга, как нормотензивная гидроцефалия и опухоль головного мозга. Подозрение на наличие нормотензивной гидроцефалии или опухоли головного мозга - повод для обращения к нейрохирургу, который решает вопрос о показаниях к оперативному лечению.

После исключения потенциально обратимых форм деменции следует повторно рассмотреть клинические, психологические и инструментальные особенности случая. Дифференциальная диагностика наиболее частых нозологических форм деменции может базироваться на признаках, указанных в табл. 7.3.

## лечение деменции и недементных огнитивных расстройств

Выбор терапевтической тактики зависит от причины (нозологического диагноза) и выраженности когнитивных нарушений. В стадии легкой и умеренной деменции, связанной с болезнью Альцгеймера, сосудистой и смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона с деменцией хорошо зарекомендовали себя ацетилхолинергические и глутаматергические препараты. В настоящее время в терапии деменции используют четыре препарата из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы: доне-пезил,

ривастигмин, галантамин и ипидакрин. Применение этих препаратов способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений, нормализации поведения, повышению адаптации в повседневной жизни, что в конечном счете приводит к улучшению качества жизни пациентов и их ближайшего окружения.
Другой подход к патогенетической терапии деменции состоит в использовании мемантина - обратимого неконкурентного блокатора N-метил-D-аспартат-рецепторов глутамата. Его применяют при тех же заболеваниях, что и ингибиторы ацетилхолинэстеразы. При тяжелой деменции мемантин является препаратом первого выбора, так как эффективность ацетилхолинергических препаратов в данной стадии изучена недостаточно.

При недостаточной эффективности монотерапии допустимо и целесообразно комбинированное применение ингибитора ацетилхолинэстеразы и мемантина.

**Таблица 7**.3. Сравнительная характеристика основных нозологических форм деменции*

| **Показатель** | **Болезнь Альцгеймера** | **Сосудистая деменция** | **Деменция с тельцами Леви** | **Лобно-височная деменция** |
|---|---|---|---|---|
| Начало | Всегда постепенное, чаще после 60 лет | Острое или постепенное, в любом возрасте, но чаще после 60 лет | Постепенное, редко острое, обычно после 60 лет | Постепенное, обычно до 60 лет |
| Положительный семейный анамнез | Часто | Редко | Иногда | Часто |
| Главный когнитивный симптом | Нарушение памяти | Дизрегуляторные нарушения | Зрительно-пространственные нарушения, флюктуации** | Дизрегуляторные нарушения, расстройства речи |
| Неврологические нарушения | Отсутствуют | Нарушения походки, псевдобульбарный синдром | Паркинсонизм | «Примитивные рефлексы» (например, хватательный) |
| Эмоциональные расстройства | Тревога, депрессия в начале болезни | Депрессия, эмоциональная лабильность | Депрессия | Безразличие, редко депрессия |
| Поведенческие нарушения | Бред ущерба (в стадии умеренной деменции) | Раздражительность | Зрительные галлюцинации | Снижение критики, расторможенность, апатия |
| Изменения на МРТ | Атрофия коры, гиппокампа | Постинфарктные кисты, лейкоареоз | Расширение задних рогов боковых желудочков | Локальная атрофия лобных и передних отделов височных долей (часто асимметричная) |

* Характеристика смешанной деменции в таблице не приведена. При данной форме признаки болезни Альцгеймера и смешанной деменции присутствуют одновременно.
" Флюктуации - значительные колебания выраженности когнитивных расстройств.

Пантогам актив (D, L-гопантеновая кислота) - первый и единственный ноотропный препарат, который содержит рацемическую смесь равных количеств право- и левовращающего стереоизомеров гопантеновой кислоты. Благодаря своей уникальной структуре, Пантогам актив обладает мультимодальным действием, которое опосредуется через различные нейромедиаторные системы головного мозга (ГАМК-

эргическую, холинергическую и дофаминергическую). Является препаратом выбора у больных с эмоционально тревожными расстройствами и когнитивным снижением благодаря уникальной комбинации свойств: широте клинической эффективности (ноотропный, нейровегетотропный, антиастенический, антидепрессивный, противотревожный и противосудорожный эффекты) и нейропротективному действию. Купирует и предупреждает развитие депрессивных, тревожных и соматоформных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижает частоту психогенно провоцируемых гипертонических кризов. Может длительно применяться в моно- и комбинированной терапии с кардиотропными, вазоактивными и другими препаратами без существенных нежелательных явлений, развития привыкания и синдрома отмены, повышая качество жизни пациента и его приверженность терапии.
*Печатается на правах рекламы.*

Для контроля поведенческих и психотических расстройств у больных с деменцией при недостаточной эффективности патогенетической терапии используют нейролептики. Наиболее предпочтительны те из них, которые не оказывают экстрапирамидных побочных эффектов (атипичные нейролептики), например кветиапин и оланзапин. Особенно велика склонность к осложнениям нейролептической терапии у больных с двигательными расстройствами (например, болезнь Альцгеймера с экстрапирамидными симптомами, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона с деменцией).

В стадии недементных (легких и умеренных) когнитивных нарушений предпочтительны препараты с нейропротективным действием, так как они потенциально способны предотвратить или отсрочить развитие деменции. Однако на практике оценить профилактический эффект того или иного препарата очень трудно. Поэтому единого подхода к ведению больных с легкими или умеренными когнитивными нарушениями пока нет. В повседневной клинической практике широко применяют препараты с вазоактивным и метаболическим действием (ингибиторы фосфодиэстеразы, блокаторы кальциевых каналов, производные пирролидона, пептидергические и аминокислотные препараты, гинкго билоба*). На фоне применения сосудистых и метаболических препаратов отмечают уменьшение выраженности когнитивных и эмоциональных расстройств, улучшение самочувствия больных. Регресс когнитивных нарушений у больных без деменции отмечается также на фоне применения пирибедила (агонист D2/D3-рецепторов к дофамину и антагонист пресинаптических α-адренорецепторов, стимулирующий дофаминергическую и норадренергическую передачу). Остается открытым вопрос о длительности применения данных препаратов. Эмпирически принятое прерывистое (курсовое) лечение недементных когнитивных нарушений не имеет достаточного обоснования.

# Глава 8. Нарушения сна

## общая сомнология

Сон - особое генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных (т.е. млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий (Ковальзон В.М., 1993). В этом определении следует обратить внимание на три опорных пункта: во-первых, наличие сна генетически предопределено, во-вторых, структура сна наиболее совершенна у высших видов животного мира, и, в-третьих, сон должен быть зафиксирован объективно.

Современная сомнология - одно из наиболее динамично развивающихся направлений современной медицины. Объективное исследование сна - полисомнография - берет начало с работ H. Berger (1928) по регистрации ЭЭГ, что позволило выявить закономерные изменения ЭЭГ во сне. Следующим этапом становления сомнологии стало описание в 1953 г. E. Aserinsky и N. Kleitman фазы быстрого сна (ФБС). С тех пор минимальный набор исследований, абсолютно необходимый для оценки стадий и фаз сна, составляют ЭЭГ, электроокулограмма и ЭМГ. Другой важнейший этап развития - создание «библии» современной сомнологии: руководства A. Rechtchaffen и A. Kales (A manual of standartized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. - Bethesda, Washington D.C., U.S. Government Printing office, 1968), позволившего в значительной степени унифицировать и стандартизировать методику расшифровки полисомнограммы.

В настоящее время в рамках сомнологии активно изучают следующие заболевания и состояния: инсомнии, гиперсомнии, синдром апноэ во сне и другие нарушения дыхания во сне, синдромы беспокойных ног, периодических движений в конечностях и другие двигательные нарушения во сне, парасомнии, эпилепсию и т.д. Перечень этих направлений свидетельствует, что речь идет об очень распространенных проблемах, имеющих большое значение для современной медицины. Естественно, диагностических возможностей ЭЭГ, ЭМГ, электроокулограм-мы недостаточно для изучения столь широкого спектра заболеваний. Для этого необходима регистрация многих других параметров, таких как АД, ЧСС, частота дыхательных движений, кожно-гальванический рефлекс, положение тела и движения конечностей во сне, сатурация кислорода, дыхательные движения грудной и брюшной стенок и др. Кроме того, в ряде случаев важное значение имеет видеомониторинг поведения человека во сне. Неудивительно, что для анализа всего спектра полисомнографических данных уже невозможно обойтись без компьютерной техники. Разработано множество специальных программ для обработки полисомнографии. Главная проблема в этом направлении заключается в том, что эти программы, удовлетворительно справляющиеся с анализом полисомнограм-мы у здоровых людей, недостаточно

эффективны в условиях патологии. В значительной степени это связано с недостаточной стандартизацией алгоритмов оценки стадий и фаз сна во всем их многообразии. Решению этого вопроса способствует последняя классификация нарушений цикла «сон-бодрствование» (American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005). Другим путем преодоления описанных выше трудностей стало создание единого формата для полисомнографических записей - EDF (European Data Format).

Сон человека представляет совокупность особых функциональных состояний мозга, включающих четыре стадии медленного сна (ФМС, сон без сновидений, ортодоксальный сон) и фазу быстрого сна (ФБС, сон со сновидениями, парадоксальный сон, сон с быстрыми движениями глаз). Каждая из перечисленных стадий и фаз имеет свои специфические особенности на ЭЭГ, ЭМГ, электроокулограмме (табл. 8.1) и вегетативные характеристики.

**Таблица 8.1.** Физиологические характеристики фаз и стадий сна

| Фаза/стадия | ЭЭГ | ЭМГ | Электроокулограмма |
|---|---|---|---|
| Расслабленное бодрствование | α- и β-ритм | Высокая амплитуда | Быстрые движения глазных яблок |
| Стадия: I | Редукция α-ритма; β- и θ-ритмы | Снижение амплитуды | Медленные движения глазных яблок |

*Окончание табл. 8.1*

| Фаза/стадия | ЭЭГ | ЭМГ | Электроокулограмма |
|---|---|---|---|
| II | Сонные веретёна, K-комплексы | Снижение амплитуды | Редкие медленные движения глазных яблок |
| III | δ-Ритм (от 20 до 50% в эпохе анализа) | Низкая амплитуда | Редкие медленные движения глазных яблок |
| IV | δ-Ритм высокой амплитуды (>50% эпохи анализа) | Низкая амплитуда | Редкие медленные движения глазных яблок |
| ФБС | Пилообразный θ-ритм, α- и β-волны | Очень низкая амплитуда, физиологические миоклонии сна | Быстрые движения глазных яблок |

**Функции сна.** Традиционно считают, что основная функция ФМС - восстановительная, в том числе восстановление гомеостаза мозговой ткани. Так, во время δ-сна выявляют максимальную секрецию соматотропного гормона, пополнение количества клеточных белков и рибонуклеиновых кислот, макроэргических соединений. Вместе с тем в последние годы стало ясно, что в состоянии медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется - от обработки экстероцептивных импульсов мозг переходит к анализу интероцептивных. Таким образом, в функцию ФМС входит и оценка состояния внутренних органов. Функции ФБС - переработка информации и создание программы поведения на будущее. Во время ФБС клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от «входов» (органов чувств) к ним не поступает и на «выходы» (мышечную систему) не подается. В этом и заключается парадоксальный характер данного состояния, отраженный в его названии. По-видимому, при этом интенсивно перерабатывается та информация,

которая была получена во время предшествующего бодрствования и хранится в памяти. Согласно гипотезе M. Jouvet, во время ФБС происходит передача генетической информации, имеющей отношение к организации целостного поведения, в оперативную память, реализуемую на нейрональном уровне. Подтверждением такого рода интенсивных психических процессов служит появление в парадоксальном сне сновидений у человека.

**Нейрохимия сна.** Наряду с традиционными нейрохимическими факторами, индуцирующими сон, такими как ГАМК и серотонин (для ФМС), норадреналин, ацетилхолин, глутами-новая и аспарагиновая кислоты (для ФБС), в качестве «сонных агентов» в последние годы упоминают мелатонин, δ-сон-индуцирующий пептид, аденозин, простагландины (простагландин $D_2$), интерлейкины, мурамилпептид, цитокины. Подчеркивая важность простагландина $D_2$, фермент, участвующий в его образовании, - простагландин-D-синтазу называют ключевым ферментом сна. Большое значение имеет открытая в конце XX в. новая гипоталамическая система, в которой медиаторами служат орексины (orexin A, B) и гипокретин (hypocretin). Нейроны, содержащие гипокретин, локализуются только в дорсальном и латеральном гипоталамусе и проецируются практически во все отделы мозга, в частности к образованиям, участвующим в регуляции цикла сон-бодрствование. Они обладают модулирующим действием по отношению к норадреналинергическим нейронам голубоватого места *(locus coeruleus),* активирующими эффектами, участвуют в контроле цикла сон-бодрствование, пищевого поведения, эндокринных и кардиоваскулярных функций. Орексин А повышает локомоторную активность и модулирует нейроэндокринные функции.

**Хронобиология сна.** Процесс сна описывает теория «двух процессов», предложенная A. Borbely в 1982 г. Эта модель рассматривает околосуточные изменения вероятности наступления сна как результат взаимодействия двух процессов: гомеостатического (процесс S - sleep) и хронобиологического (процесс C - circadian). Предпосылками возникновения этой теории стали результаты экспериментов, проведенных несколькими группами ученых. Во-первых, в многочисленных опытах биохимиков и фармакологов, пытавшихся выделить или создать «вещество сна», было показано, что склонность ко сну почти линейно зависит от времени предшествующего бодрствования. Несмотря на то что выделить вещество, которое, накапливаясь в мозге или других частях организма, вызывает нарастание сонливости, а по мере сна нейтрализуется (так называемый «гипнотоксин»), так и не удалось, существование такого агента (или комплекса агентов) признают вероятным многие исследователи. На роль этого «естественного снотворного» претендуют такие субстанции, как вазоактивный интестинальный пептид, δ-сон-индуцирующий пептид, мурамилцистеин, субстанция P и др. Во-вторых, нарастание потребности во сне сопровождается увеличением представленности δ-активности на ЭЭГ с наступлением сна. Показано, что

«интенсивность сна» (sleep intensity), определяемая по мощности δ-активности в спектре ЭЭГ, максимальна в начале сна, а затем уменьшается с каждым следующим циклом. Такие изменения, по мнению авторов теории, свидетельствуют о постепенном снижении «склонности ко сну» по мере реализации состояния сна. В-третьих, даже в условиях достаточного сна или же, наоборот, полного его отсутствия существует околосуточное чередование уровня бодрствования, способности концентрировать внимание и субъективно оцениваемой усталости. Максимальные уровни этих показателей, которые, по представлениям авторов, отражают уровень мозговой активации, отмечали в утреннее время, минимальные - в вечернее. Это свидетельствовало о наличии действия самостоятельного процесса (процесс С), не зависящего от накопления склонности ко сну. A. Borbely предположил, что возможность наступления сна (так называемые ворота сна) появляется тогда, когда «склонность ко сну» становится достаточно высокой (процесс S на подъеме), а уровень мозговой активации демонстрирует закономерное (вечернее) снижение (процесс С на спаде). Если сон в этот период наступает, то начинается постепенное снижение интенсивности действия процесса S. Уровень мозговой активации продолжает изменяться по своим хронобиологическим законам и, пройдя точку минимального значения, начинает нарастать. Когда же уровень процесса S достаточно снизится (скорее всего, по прошествии 6-8 ч сна), а уровень мозговой активации достигнет достаточно высоких значений, появятся предпосылки для естественного окончания сна, когда даже незначительный внешний или внутренний сенсорный стимул сможет разбудить человека. В случае когда сон в вечернее время не наступает и субъект минует ворота сна, например в случае экспериментальной депривации сна, интенсивность процесса S продолжает увеличиваться, однако заснуть становится сложнее из-за того, что уровень мозговой активации в этот период достаточно высок. Если человек ложится спать в следующую ночь как обычно, то возникает феномен отдачи δ-сна, отражающий повышенную интенсивность процесса S. В дальнейшем P. Achermann и A. Borbely (1992) добавили в модель «двух процессов» объяснение чередования фазы медленного и быстрого сна - модель реципрокного взаимодействия этих двух фаз. Согласно ей, наступление ФМС определяется только активностью процесса S, а ФБС - взаимодействием процессов S и С. Работоспособность теории «двух процессов» была изучена на моделях нарушений сна у больных с депрессией, с ее помощью удалось объяснить возникновение нарушений сна и положительный эффект депривации сна при этой патологии.

## Международная классификация расстройств сна

Международная классификация расстройств сна (2005) включает следующие разделы.

I. Инсомнии.

II. Расстройства дыхания во сне.

III. Гиперсомнии центрального происхождения, не связанные с расстройством циркадного ритма сна, расстройством дыхания во сне или нарушенным по другим причинам ночным сном.

IV. Расстройства циркадного ритма сна.

V. Парасомнии.

VI. Расстройства движения во сне.

VII. Отдельные симптомы, варианты нормы и нерешенные вопросы.

VIII. Другие расстройства сна.

## Инсомния

Инсомнию определяют как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида». В этом определении нужно выделить основные признаки, а именно:

• стойкий характер нарушений сна (они имеют место в течение нескольких ночей);

• возможность развития разнообразных типов нарушения структуры сна;

• наличие достаточного времени для обеспечения сна у человека (так, нельзя считать инсомнией недостаток сна у интенсивно работающих членов индустриального общества);

• возникновение нарушений дневного функционирования в виде дневной сонливости, вегетативных симптомов, снижения внимания, настроения и т.д.

## Эпидемиология

Инсомния - самое распространенное нарушение сна, ее частота в общей популяции составляет 12-22%. Весьма высока частота нарушений цикла сон-бодрствование в целом и инсом-нии в частности среди неврологических больных (табл. 8.2), хотя нередко они отходят на второй план на фоне массивных неврологических нарушений.

**Таблица 8.2.** Частота инсомнии при некоторых неврологических заболеваниях

| **Заболевания** | **Частота нарушений сна, %** | |
|---|---|---|
| | **субъективных** | **объективных** |
| Инсульт (острейший период) | 45-75 | 100 |
| Паркинсонизм | 60-90 | До 90 |
| Эпилепсия | 15-30 | До 90 |
| Головные боли | 30-60 | До 90 |
| Деменция | 15-25 | 100 |
| Нервно-мышечные заболевания | До 50 | ? |

Несомненно, инсомния чаще развивается у людей старших возрастных групп, что обусловлено как физиологическими возрастными изменениями цикла сон-

бодрствование, так и высокой распространенностью соматических и неврологических заболеваний, способных вызвать нарушения сна (артериальная гипертензия, хронические боли и др.).

## Клиническая картина

Клиническая феноменология инсомнии включает пресо-мнические, интрасомнические и постсомнические расстройства.

• Пресомнические нарушения - трудности начала сна. Наиболее частая жалоба - трудности засыпания; при длительном течении могут формироваться патологические ритуалы отхода ко сну, а также «боязнь постели» и страх «ненаступления сна». Возникающее желание спать исчезает, как только больные оказываются в постели: появляются тягостные мысли и воспоминания, усиливается двигательная активность в стремлении найти удобную позу. Наступающая дремота прерывается малейшим звуком, физиологическими миоклониями. Если засыпание у здорового человека происходит в течение нескольких минут (3-10 мин), то у больных оно иногда затягивается до 2 ч и более. При полисомнографическом исследовании отмечают значительное нарастание времени засыпания, частые переходы из I и II стадий I цикла сна в бодрствование.

• Интрасомнические расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущения поверхностного сна. Пробуждения обусловлены как внешними (прежде всего шум), так и внутренними факторами (устрашающие сновидения, страхи и кошмары, боли и вегетативные сдвиги в виде нарушения дыхания, тахикардии, повышенная двигательная активность, позывы к мочеиспусканию и др.). Все эти факторы могут пробуждать и здоровых людей, но у больных резко снижен порог пробуждения и затруднен процесс засыпания. Снижение порога пробуждения в значительной степени обусловлено недостаточной глубиной сна. Полисомнографическими коррелятами этих ощущений являются увеличенная представленность поверхностного сна (I и II стадии ФМС), частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция глубокого сна (δ-сна), увеличение двигательной активности.

• Постсомнические расстройства (возникающие в ближайший период после пробуждения) - раннее утреннее пробуждение, сниженная работоспособность, чувство «разбитости», неудовлетворенности сном.

## Формы инсомнии

В повседневной жизни наиболее частая причина нарушений сна - адаптационная инсомния, расстройство сна, возникающее на фоне острого стресса, конфликта или изменения окружения. Вследствие этих факторов повышается общая активность нервной системы, затрудняющая вхождение в сон при вечернем засыпании или

ночных пробуждениях. При этой форме нарушений сна можно с большой уверенностью определить вызвавшую ее причину. Продолжительность адаптационной инсомнии не превышает 3 мес.

Если нарушения сна сохраняются в течение более длительного срока, к ним присоединяются психологические нарушения (чаще всего, формирование «боязни сна»). При этом активация нервной системы нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается «заставить» себя скорее уснуть, что приводит к усугублению нарушений сна и усилению беспокойства на следующий вечер. Такая форма нарушений сна называется психофизиологической инсомнией.

Особая форма инсомнии - псевдоинсомния (ранее ее называли искаженным восприятием сна или агнозией сна), при которой пациент утверждает, что совершенно не спит, однако объективное исследование подтверждает наличие у него сна достаточной продолжительности (6 ч и более). Псевдоинсомния обусловлена нарушением восприятия собственного сна, связанным прежде всего с особенностями ощущения времени в ночное время (периоды бодрствования ночью хорошо запоминаются, а периоды сна, наоборот, амне-зируются), и фиксацией на проблемах собственного здоровья, связанных с нарушением сна.
Инсомния может развиваться и на фоне неадекватной гигиены сна, т.е. особенностей жизнедеятельности человека, которые приводят к повышению активации нервной системы (употребление кофе, курение, физическая и психическая нагрузка в вечернее время), либо условий, препятствующих началу сна (укладывание в различное время суток, использование яркого света в спальне, неудобная для сна обстановка). Схожа с этой формой нарушения сна поведенческая инсомния детского возраста, обусловленная формированием у детей неправильных ассоциаций, связанных со сном (например, потребность засыпать только при укачивании), а при попытке их устранения или коррекции появляется активное сопротивление ребенка, приводящее к сокращению времени сна.

Из так называемых вторичных (ассоциированных с другими заболеваниями) нарушений сна наиболее часто наблюдают инсомнии при расстройствах психической сферы (по-старому - при болезнях невротического круга). У 70% больных с неврозами присутствуют нарушения инициации и поддержания сна. Нередко нарушение сна выступает главным симптомообразую-щим фактором, из-за которого, по мнению пациента, и развиваются многочисленные вегетативные жалобы (головная боль, усталость, ухудшение зрения и т.д.) и ограничивается социальная активность (например, они считают, что не могут работать, так как не высыпаются). Особенно велика роль в развитии инсомнии тревоги и депрессии. Так, при различных депрессивных расстройствах частота нарушений ночного сна достигает 100% случаев. Полисомнографическими коррелятами депрессии считают укорочение латентного периода ФБС (<40 мин - жесткий, <65 мин - «демократичный» критерий), снижение

длительности δ-сна в I цикле сна, α-δ-сон. Повышенная тревога чаще всего проявляется пресомническими расстройствами, а по мере течения заболевания - и интрасомническими и постсом-ническими жалобами. Полисомнографические проявления при высокой тревоге неспецифичны и определяются удлиненным засыпанием, увеличением поверхностных стадий, двигательной активности, времени бодрствования, снижением длительности сна и глубоких стадий медленного сна.
Весьма распространены жалобы на нарушения сна и у пациентов с соматическими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т.д.

Особую форму инсомнии составляют нарушения сна, связанные с расстройством биологических ритмов организма. При этом «внутренние часы», дающие сигнал к наступлению сна, обеспечивают подготовку к наступлению сна либо слишком поздно (например, в 3-4 ч ночи), либо слишком рано. Соответственно при этом нарушается либо засыпание, когда человек безуспешно пытается заснуть в социально приемлемое время, либо утреннее пробуждение, наступающее слишком рано по поясному времени (но в «правильное» время согласно внутренним часам). Общим случаем нарушения сна в связи с расстройством биологических ритмов является «синдром реактивного запаздывания» - инсом-ния, развивающаяся при быстром перемещении через несколько временных зон в том или другом направлении.

**Течение.** По течению выделяют острые (<3 нед) и хронические (>3 нед) инсомнии. Инсомнию продолжительностью менее 1 нед называют транзиторной. Хронизации инсомнии способствуют персистирование стресса, депрессия, тревога, ипохондрическая установка, алекситимия (трудности дифференциации и описания собственных эмоций и ощущений), нерациональное применение снотворных препаратов.

**Последствия инсомнии.** Выделяют социальные и медицинские последствия инсомнии. Первые имеют большое общественное звучание, прежде всего в связи с проблемой дневной сонливости. Это касается, в частности, проблемы управления транспортными средствами. Показано, что по влиянию на концентрацию внимания и скорость реакции 24-часовая депривация сна эквивалентна концентрации 0,1% алкоголя в крови (состояние опьянения подтверждают при концентрации 0,08% этанола в крови). Медицинские последствия инсомнии активно изучаются в настоящее время. Показано, что инсомния ассоциирована с психосоматическими заболеваниями - артериальной гипертензией, хроническим гастритом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и др. Особенно ярко проявляется влияние недостатка сна в детской популяции: прежде всего в виде ухудшения способности к обучению и поведения в коллективе.

## Этиология

Причины инсомнии многообразны: стрессы, неврозы; психические расстройства; соматические и эндокринно-обменные заболевания; прием психотропных препаратов, алкоголя; токсические факторы; органические поражения головного мозга; синдромы, возникающие во сне (синдром апноэ во сне, двигательные нарушения во сне); болевые синдромы; внешние неблагоприятные условия (шум и т.п.); сменная работа; перемена часовых поясов; нарушения гигиены сна и др.

## Диагностика

Основные принципы диагностики инсомнии следующие: оценка индивидуального хронобиологического стереотипа человека (сова/жаворонок, коротко-/долгоспящий), который, вероятно, является генетически обусловленным; учет культу-ральных особенностей (сиеста, например, в Испании), профессиональной деятельности (ночная и сменная работа); изучение особенностей клинической картины, данных психологического исследования, результатов полисомнографии; оценка сопутствующих заболеваний (соматических, неврологических, психических), токсических и лекарственных воздействий.

## Принципы лечения

**Нелекарственные методы** включают соблюдение гигиены сна, психо-, фототерапию (лечение ярким белым светом), энце-фалофонию («музыка мозга»), иглорефлексотерапию, биологическую обратную связь, физиотерапию.

Важный и неотъемлемый компонент лечения любых форм инсомний - соблюдение гигиены сна, что подразумевает выполнение следующих рекомендаций.

• Ложиться спать и вставать в одно и то же время.

• Исключить дневной сон, особенно во второй половине дня.

• Не употреблять на ночь чай или кофе.

• Уменьшить стрессовые ситуации, умственную нагрузку, особенно в вечернее время.

• Организовать физическую нагрузку в вечернее время, но не позднее чем за 2 ч до сна.

• Регулярно использовать водные процедуры перед сном. Можно принимать прохладный душ (небольшое охлаждение тела является одним из элементов физиологии засыпания). В некоторых случаях допустим теплый душ (комфортной температуры) до ощущения легкого мышечного расслабления. Использование контрастных водных процедур, излишне горячих или холодных ванн не рекомендуется.

Лекарственная терапия

В идеале необходимо лечение заболевания, вызвавшего инсомнию, которая в большинстве случаев является одним из проявлений той или иной патологии. Тем не менее в большинстве случаев выявление этиологического фактора затруднительно либо причины инсомнии у конкретного пациента многочисленны и не могут быть устранены. В таких случаях приходится ограничиваться назначением симптоматической терапии, т.е. снотворных препаратов. Исторически в качестве снотворных использовали множество препаратов разных групп - бромиды, опий, барбитураты, нейролептики (в основном производные фенотиазина), антигистаминные средства и др. Значительным шагом в лечении инсомний стало внедрение в клиническую практику бензодиазепинов - хлордиазепоксида (1960), диа-зепама (1963), оксазепама (1965); в то же время препараты этой группы обладают множеством негативных эффектов (привыкание, зависимость, необходимость постоянного увеличения суточной дозы, синдром отмены, усугубление синдрома апноэ во сне, снижение памяти, внимания, времени реакции и др.).

В связи с этим были разработаны новые снотворные препараты. Широко применяют препараты группы «трех Z» - зопиклон, золпидем, залеплон (агонисты различных подтипов рецепторов ГАМК-эргического рецепторного постсинаптического комплекса). Большое значение в лечении инсомнии отводят мелатонину (мелаксен*) и агонистам мелатониновых рецепторов.
Основные принципы лекарственной терапии инсомнии следующие.

• Преимущественное использование короткоживущих препаратов, таких как залеплон, золпидем, зопиклон (представлены в порядке возрастания времени полувыведения).

• Во избежание формирования привыкания и зависимости длительность назначения снотворных не должна превышать 3 нед (оптимально - 10-14 дней). За это время врач должен выяснить причины инсомнии.

• Пациентам старших возрастных групп следует назначать половинную (по отношению к больным среднего возраста) суточную дозу снотворных препаратов; важно учитывать их возможное взаимодействие с другими лекарствами.

• При наличии даже минимальных подозрений на синдром апноэ во сне как причину инсомнии и невозможности его полисомнографической верификации можно использовать доксиламин и мелатонин.

• В случае если при субъективной неудовлетворенности сном объективно зарегистрированная длительность сна превышает 6 ч, назначение снотворных неоправданно (показана психотерапия).

• Больным, длительно получающим снотворные препараты, необходимо проводить «лекарственные каникулы», что позволяет уменьшить дозу препарата или заменить его (в первую очередь это касается бензодиазепинов и барбитуратов).

• Целесообразно применять снотворные препараты по потребности (особенно препараты группы «трех Z»).

При назначении снотворных препаратов неврологическим больным следует учитывать следующие аспекты.

• Преимущественно пожилой возраст пациентов.

• Ограниченные возможности применения агонистов различных подтипов рецепторов ГАМК-эргического рецепторного постсинаптического комплекса (при болезнях, обусловленных патологией мышц и нервно-мышечной передачи).
• Более высокую частоту синдрома апноэ во сне (в 2-5 раз больше, чем в общей популяции).

• Более высокий риск развития побочных эффектов снотворных препаратов (особенно бензодиазепинов и барбитуратов, которые нередко вызывают такие осложнения, как атаксия, мнестические расстройства, лекарственный паркинсонизм, дистонические синдромы, деменция и др.).

Если инсомния ассоциирована с депрессией, для лечения расстройств сна оптимально применение антидепрессантов.

Особый интерес представляют антидепрессанты, обладающие снотворным эффектом без седативного влияния, в частности агонисты церебральных мелатониновых рецепторов типа 1 и 2 (агомелатин).

## Синдром апноэ во сне

Выделены 12 основных клинических признаков синдрома апноэ во сне: сильный храп, патологическая двигательная активность во сне, повышенная дневная сонливость, гипнаго-гические галлюцинации, энурез, утренние головные боли, артериальная гипертензия, снижение либидо, изменение личности, снижение интеллекта. Для того чтобы предположить наличие сонных апноэ, достаточно наличие триады: сильный храп во сне, инсомнические проявления с частыми эпизодами пробуждений, дневная сонливость.

В поддержании нормального дыхания важную роль играют три фактора: стабильное функционирование центральных механизмов регуляции дыхания, способность верхних дыхательных путей свободно проводить воздух в легкие, полноценное сокращение межреберных мышц и диафрагмы для обеспечения внешнего дыхания. Нарушения на любом из указанных уровней могут вести к появлению патологических сонных апноэ, которые рассматривают как потенциально опасное состояние с возможным смертельным исходом. Изменения характера дыхания во сне обусловлены выключением произвольного контроля, уменьшением в положении лежа объема движений грудной клетки и увеличением брюшного давления на диафрагму, падением

мышечного тонуса мышц глотки, западением языка. Нерегулярность дыхания во время сна наблюдают и у здоровых людей. Чтобы отличить эти физиологические сдвиги от патологических сонных апноэ, предложен индекс сонных апноэ (количество остановок дыхания в течение 1 ч сна, которое в норме не должно превышать 5). Существенна и длительность апноэ, которая у здоровых людей не превышает 10 с. Частота апноэ выше у мужчин, увеличивается с возрастом, на фоне приема психотропных препаратов (бензодиазепинов, барбитуратов и др.) и алкоголя.
Эпизоды апноэ могут продолжаться от 10 до 200 с и возникать столь часто, что в тяжелых случаях занимают до 60% общего времени сна.

Сильный храп (привычный) наблюдают у 15,5% людей в общей популяции, в 29,6% случаев отмечен непостоянный храп. Установлено, что привычный храп, сочетающийся с сонным апноэ, является фактором риска ишемической болезни сердца и инсульта. Среди пациентов, страдающих инсомнией, в 18,5% случаев выявляют сонные апноэ. Велика и распространенность феномена дневной сонливости.

Выделяют два основных типа сонных апноэ - обструктивные и центральные.

• При обструктивных сонных апноэ сохраняется движение грудной клетки, но отсутствует ороназальный поток воздуха. Анатомическое сужение верхних дыхательных путей с их окклюзией - главные факторы, приводящие к обструктивным сонным апноэ. Способствуют развитию обструктивных апноэ ожирение, короткая и толстая шея, операции на верхних дыхательных путях, хронический вазомоторный ринит, искривления носовой перегородки, непропорционально большой язык, «птичье лицо», хронические синуситы, гипертрофия миндалин. Большое значение имеет комбинация этих факторов.

• Центральные сонные апноэ характеризуются отсутствием дыхательных движений и ороназального потока воздуха. В эту группу входят заболевания, нарушающие центральные механизмы регуляции дыхания. К ним относятся органические поражения ствола мозга, психогенные заболевания с выраженным гипервентиляционным синдромом, периферическая недостаточность дыхательной мускулатуры при СГБ, миастении, миопатии. Традиционно в эту группу включают синдром первичной альвеолярной гипо-вентиляции (синдром проклятия Ундины), обусловленный первичной недостаточностью дыхательного центра, проявляющейся во сне, т.е. при исчезновении произвольного контроля дыхания, что приводит к появлению периодического дыхания и гиперкапнии. Заболевание обычно наблюдают у детей; типична цианотичность кожных покровов при отсутствии кардиальной и пульмональной патологии. Прогноз неблагоприятен, и большинство детей умирают от пневмонии или легочного сердца.
У мужчин патологические формы сонных апноэ обнаруживают значительно чаще, что определяется более высоким стоянием диафрагмы, преобладанием брюшного типа

дыхания, большей склонностью к злоупотреблению алкоголем, особенностями строения ротоглотки и гортани, действием андрогенов (повышением аппетита, увеличением массы тела, накоплением натрия в организме).

У женщин этот синдром развивается обычно на фоне менопаузы.

Дневную сонливость отмечают у 80% больных с сонными апноэ. Сочетание дневной сонливости, ожирения и легочного сердца ранее рассматривали как «пиквикский синдром». Нарушения бодрствования объясняются расстройством ночного сна, фрагментацией, выраженным сокращением основных его стадий.

Сонные апноэ у детей могут приводить к отставанию в развитии, снижению успеваемости, ночному энурезу. У взрослых с сонными апноэ возможны затруднения утреннего пробуждения, синдром «сонного опьянения», снижение психической и двигательной активности, сексуальные проблемы, что в совокупности приводит к социальной дезадаптации. У 30% пациентов с сонными апноэ отмечают артериальную гипертензию. В период апноэ отмечено значительное повышение систолического и диастолического давления. Высказано предположение, что внезапная смерть новорожденных и пожилых людей во сне может быть связана с сонным апноэ.

Диагностика сонных апноэ основывается на анализе ведущих клинических проявлений и результатах полисомнографическо-го исследования во время сна.

**Лечение.** К несомненным успехам сомнологии следует отнести предложенный С.Е. Sullivan метод лечения больных с обструк-тивными апноэ - метод продолжительного положительного давления воздуха, осуществляемый с помощью специального устройства во время сна. Сущность метода заключается в том, что во время ночного сна воздух для дыхания подается в носовые дыхательные пути пациента под определенным положительным давлением. Эффективность метода достигает 92%, и применение его лимитируется лишь сложностями, связанными с необходимостью постоянного использования прибора во время сна. В ряде случаев оказываются эффективны хирургические методы лечения, направленные на расширение глоточного пространства. В ряде случаев эффективны различные приспособления для удерживания и позиционирования языка, нижней челюсти, мягкого нёба (подбирать их следует индивидуально). Медикаментозное лечение (теофиллином, прогестероном и др.) стойкого положительного эффекта не оказывает. Следует подчеркнуть, что синдром обструктивных апноэ во сне - не самостоятельная нозологическая единица, а одно из проявлений широкого круга заболеваний. Следовательно, необходимо воздействовать на этиологические факторы в каждом конкретном случае. Так, например, снижение массы тела на 20% у больных с ожирением может привести к снижению частоты апноэ за 1 ч сна в 4 раза.

Необходимо отметить, что при невозможности адекватной диагностики и лечения синдрома апноэ во сне важно не назначать препараты, которые ухудшают его течение, - бензодиазе-пины, барбитураты, миорелаксанты.

## Нарколепсия

В последние годы в качестве основного патогенетического механизма нарколепсии рассматривают гипотезу о снижении активности системы к орексину/гипокретину. Показано, что нарколепсия у собак связана с нарушениями в генах, ответственных за формирование рецепторов к орексину/гипокретину типа 2. Показано, что в ликворе больных нарколепсией снижено содержание орексина.

Клинические проявления нарколепсии включают: приступы дневных засыпаний; катаплексические приступы; гипнагогиче-ские (при засыпании) и, реже, гипнопомпические (при пробуждении) галлюцинации; катаплексию засыпания и пробуждения («сонный паралич»); нарушения ночного сна. Одновременно все указанные проявления наблюдают довольно редко. Для клинической диагностики достаточно сочетания дневных засыпаний с одним или двумя из перечисленных выше симптомов.

Ведущая жалоба больных - императивные дневные засыпания, существенно деформирующие обычный образ жизни, а также нарушения ночного сна. Диагностика нарколепсии включает клинические и параклинические критерии. К первым относятся вышеописанные клинические проявления, ко вторым - результаты полисомнографии, теста множественных латентностей сна и исследования системы HLA (англ. Human Leucocyte Antigens - человеческие лейкоцитарные антигены). При полисомнографии у больных с нарколепсией выявляют преждевременное наступление ФБС не более чем через 20 мин после засыпания (в норме латентный период ФБС около 90 мин).

Наиболее перспективен в отношении лечения дневной сонливости α-адреномиметик модафинил[Ψ], лишенный таких негативных эффектов психостимуляторов, как синдром отдачи и привыкание. Более успешным бывает лечение катаплексиче-ских приступов. Эффективными оказались трициклические антидепрессанты (имипрамин, кломипрамин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например флуоксетин.

## Синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностями

Двигательные расстройства во сне многочисленны, но чаще всего их рассматривают в рамках синдрома беспокойных ног и синдрома периодических движений конечностями. Причины возникновения этих синдромов многообразны: полиневропатии, ревматоидный артрит (>30%), паркинсонизм, депрессия, беременность (11%), анемия, уремия (15-20%), злоупотребление кофеином.

Применение препаратов (нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины, дофаминомиметики) либо отмена некоторых из них (бензодиазепины, барбитураты) могут приводить к развитию синдрома беспокойных ног и синдрома периодических движений конечностями.

Синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностями имеют много сходных черт (типичны сочетание болевого синдрома и непроизвольных движений, двигательные феномены, наиболее ярко проявляются в период сна) и часто сочетаются друг с другом. Вместе с тем существуют и определенные различия: при синдроме беспокойных ног отмечают выраженные чувствительные расстройства; синдром периодических движений конечностями отличается высокой стереотипностью. Общим звеном патогенеза этих синдромов является дисфункция церебральных и периферических дофами-нергических систем, что объясняет эффективность препаратов леводопы.

• Основное проявление синдрома беспокойных ног - неприятные парестезии в ногах (пациенты описывают их как «дискомфорт», «содрогания», «мурашки», «растягивания», «подергивания», «покалывания», «зуд» и др.), возникающие обычно перед сном или во время сна, что приводит к непреодолимой необходимости двигать ногами. Ощущения чаще всего возникают в ногах (в стопе, голени, области колена, иногда в бедре или во всей конечности), редко в руках и ногах. Обычно симптомы возникают в обеих конечностях, хотя и могут преобладать на одной стороне. Как правило, они появляются в период отдыха или в период, предшествующий сну. Могут возникать и в любое другое время суток, чаще при долгом однообразном положении тела (например, при вождении автомобиля). Эти ощущения полностью или частично исчезают в момент движения ног и появляются вновь после прекращения движения. Продолжительность подобных состояний составляет от нескольких секунд до нескольких часов, они могут возникать несколько раз в день и самостоятельно проходить. Степень выраженности нарушений цикла сон-бодрствование может быть различной, в ряде случаев отмечают грубые расстройства структуры сна и выраженную дневную сонливость. Синдром беспокойных ног может иметь многолетнее течение с обострениями и ремиссиями. Предложены следующие минимальные диагностические критерии: (A) потребность двигать конечностями + парестезии/дизестезии; (B) двигательное беспокойство; (C) ухудшение симптомов во сне с недлительной последующей активацией или пробуждением; (D) ухудшение симптомов вечером или ночью.

• Синдром периодических движений конечностями характеризуется эпизодами повторяющихся, стереотипных движений во сне. Движения обычно происходят в ногах и состоят из разгибания большого пальца в сочетании с частичным сгибанием колена, а иногда и бедра; в ряде случаев вовлекаются и руки. Больные жалуются на частые ночные пробуждения в 45% случаев, на трудности засыпания - в 43%, на дневную сонливость - в 42%, на ранние пробуждения - в 11%. Учитывая, что больные могут не

предъявлять жалобы на движения в конечностях, необходимо подчеркнуть, что сочетание инсомнии и дневной сонливости позволяет предположить синдром периодических движений конечностями. Для подтверждения диагноза необходима поли-сомнография, которая позволяет выявить повышенную двигательную активность в ногах и разрушение структуры ночного сна. Интегральный полисомнографический показатель тяжести заболевания - частота движений конечностей за 1 ч (индекс периодических движений); при легкой форме он составляет 5-20, при умеренной - 20-60, при тяжелой - более 60.

**Лечение.** Наиболее эффективны при синдромах беспокойных ног и периодических движений конечностями дофамино-миметики (препараты леводопы, агонисты постсинаптических дофаминергических рецепторов, ингибиторы МАО типа В), бензодиазепины. В последнее время успешно применяют габа-пентин.

## Расстройства движения, связанные со сном

Помимо синдрома беспокойных ног и синдрома периодических движений конечностями, к этой группе относят ночные крампи, бруксизм, ритмические двигательные расстройства и др.

Ритмические двигательные расстройства (sleep related rhythmic movement disorder) - группа стереотипных повторяющихся движений головы, туловища и конечностей. Чаще их наблюдают у мужчин. Выделяют несколько форм ритмических двигательных расстройств.

• Биение головой - наиболее известная форма, чаще наблюдаемая у детей до 1 года. Проявляется насильственным ритмичным биением лбом или щекой о подушку, при этом ребенок приподнимается на вытянутых руках. Также возможны раскачивания в переднезаднем направлении в позе на локтях и коленях с биением лбом о стену или удары затылком о стену в сидячем положении.

• При головокачании ребенок лежит на спине с закрытыми глазами и совершает маятникообразные качающие движения головой из стороны в сторону. Движения при этом плавные, равномерные, частота их не более 30 в минуту, длительность эпизода - до 10 мин. Обычно отмечается до 10 эпизодов качания, каждый из которых состоит из 10-100 движений, разделенных короткими интервалами. Утром дети достаточно хорошо помнят эпизод «качания» во сне и легко его воспроизводят. В тяжелых случаях продолжительность «качания» может достигать 5 ч, а количество движений - до 2000, при этом возможно появление рвоты, головокружения. Остановить «качания» не всегда удается.

• Телокачание - раскачивание тела, но без биения головой; иногда протекает в виде феномена «складывания», который заключается в ритмичном приподнимании и

опускании верхней половины туловища из положения лежа на спине в положение сидя и обратно.

• Существуют также такие формы ритмических двигательных расстройств, как теловерчение, биение ногами, верчение ногами.

Эпизоды ритмических двигательных расстройств могут сопровождаться звуковыми феноменами (в виде жужжания, гудения и даже монотонного пения), которые в отдельных случаях бывают довольно громкими. Стереотипно повторяющиеся моторные нарушения имеют разную степень интенсивности, у ряда детей они могут достигать степени «двигательной бури», продолжающейся длительное время и заканчивающейся либо падением ребенка с кровати и пробуждением, либо спонтанным окончанием и последующим углублением сна. В возрасте до 9 мес отдельные формы ритмических двигательных расстройств выявляют у $^{2}/_{3}$ детей, к 18 мес их распространенность снижается в 2 раза, а к 4 годам их выявляют только у 8%. Ритмические двигательные расстройства могут возникать как у здоровых в других отношениях детей, так и при задержке умственного развития, аутизме и других формах психопатологии, а также при повышенной тревожности. В ряде случаев ритмические двигательные расстройства могут приводить к тяжелым осложнениям (переломы костей черепа, субдуральные гематомы, повреждения шейного отдела позвоночника, повреждения глаз и др.). При отсутствии сопутствующей грубой психоневрологической симптоматики (в частности, олигофрении) прогноз при ритмических двигательных расстройствах, как правило, благоприятный. Полисомнографическая картина неспецифична и лишь демонстрирует наличие перехода из сна (любая стадия) в бодрствование, а также позволяет дифференцировать эпилептическое и неэпилептическое происхождение данного феномена.

## Парасомнии

Парасомнии - различные эпизодические события, возникающие во сне. Они многочисленны, разнообразны по своим клиническим проявлениям и могут быть выражены в разных стадиях и фазах сна, а также на этапах перехода от бодрствования ко сну и наоборот. Парасомнии могут вызвать инсомнию или сонливость, психосоциальный стресс, нанесение вреда себе и окружающим. В ряде случаев парасомнии являются «маской» неврологического, психиатрического или соматического заболевания.

В классификации 2005 г. выделяют следующие группы пара-сомний: расстройства пробуждения (из ФМС); парасомнии, обычно ассоциированные с ФБС; другие парасомнии.

Диагностика и дифференциальная диагностика парасомний невозможна без полисомнографии с параллельным видеомони-торированием. Наиболее важным в дифференциальной диагностике причин парасомний является уточнение

эпилептической природы этого феномена. В случае если парасомнии не нарушают социальную адаптацию, пациенты не нуждаются в терапии. Вместе с тем иногда приходится применять как лекарственную (в основном препараты ГАМК-эргического действия, такие как клоназепам, карбамазепин и др., а также антидепрессанты и анксиолитики), так и немедикаментозную терапию (психотерапия, поведенческая терапия, акупунктура, фототерапия, специальные устройства против разрушения зубов у больных бруксизмом и т.д.). Как правило, расстройства пробуждения не требуют специального лечения и ограничиваются организационными мероприятиями. Так, например, в 90% случаев достаточно положить мокрую тряпку около кровати пациента со снохождениями, чтобы он пробудился в момент вставания с кровати и снохождение не состоялось. При возникновении или частых эпизодах расстройств пробуждения у взрослых требуется комплексное (в том числе и психиатрическое) обследование для уточнения этиологии нарушения.

В целом при всем многообразии проявлений парасомний кардинальным вопросом диагностики является подтверждение (или исключение) их эпилептического происхождения.

Обсуждают три варианта соотношения эпилептической активности и парасомний.

• Парасомнии возникают на фоне типичной эпилептиформной активности.

• Парасомнии и эпилептиформная активность разделены во времени.

• Парасомнии, не сопровождающиеся эпилептиформной активностью.

Особое внимание на парасомнии следует обращать, если они впервые возникают в зрелом возрасте. У ребенка парасомния чаще представляет маркёр недостаточного созревания мозга и, как правило, с возрастом проходит даже без специальной терапии, однако у взрослого парасомнии могут быть связаны с органическим поражением головного мозга (либо с эмоциональной нестабильностью), что обусловливает необходимость тщательного обследования.

### частная сомнология

## Сон и инсульт

В 75% случаев инсульты развиваются в дневное время, остальные 25% приходятся на период ночного сна. Частота субъективных нарушений сна при инсультах составляет 45-75%, а частота объективных нарушений достигает 100%, причем они могут выражаться в форме появления или усиления инсом-нии, синдрома апноэ во сне, инверсии цикла сна. Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение, носят неспецифический характер, заключающийся в уменьшении длительности глубоких стадий и увеличении поверхностных стадий и бодрствования. Имеет место параллельное уменьшение качественных показателей. В определенных клинических состояниях (крайне тяжелое состояние или острейшая

стадия болезни) в структуре сна могут наблюдаться специфические феномены, которые практически не возникают при других патологических состояниях. Эти феномены в ряде случаев свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Так, обнаружение отсутствия глубоких стадий сна, чрезвычайно высоких активационных, сегментарных показателей, а также грубой асимметрии (односторонние сонные веретена, К-комплексы и др.) деятельности мозга свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Считают, что указанные изменения могут быть связаны с диффузным грубым нарушением функций стволовых и корковых сомногенных генераторов (что свидетельствует об их органическом поражении), а также с избыточной функцией активирующих систем, отражающей высвобождение в острейшем периоде инсульта большого количества возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат и аспартат). В случаях неблагоприятного (летального) исхода заболевания исчезновение стадий сна происходит в следующей последовательности: быстрый сон - δ-сон - II стадия. Показано, что выживаемость пациентов, у которых представлены все стадии сна, составляет 89%. При отсутствии быстрого сна выживаемость падает до 50%. При исчезновении быстрого сна и δ-сна выживаемость составляет только 17%. При невозможности идентифицировать стадии сна летальность достигает 100%. Из этого следует, что полное и окончательное разрушение структуры сна происходит исключительно в несовместимых с жизнью случаях. Важным прогностическим фактором течения инсульта является и анализ сна в динамике. Так, улучшение структуры ночного сна при повторном исследовании через 710 дней ассоциируется с увеличением выживаемости до 100% даже при отсутствии положительной динамики неврологических проявлений. Наличие синдрома апноэ во сне у больных до возникновения мозгового инсульта ухудшает течение болезни. Появление расстройств дыхания во сне после возникновения инсульта указывает на диффузное поражение мозга, что является прогностически неблагоприятным фактором.

С учетом облигатности расстройств сна при инсульте очевидна необходимость включения в схему лечения снотворных препаратов. При нарушениях ночного сна у больных с инсультом наиболее целесообразно назначение зопиклона, золпидема, мелатонина (при инверсии цикла сон-бодрствование). Следует учитывать и высокую частоту синдрома сонных апноэ при инсульте. С одной стороны, инсульт может развиваться у пациентов с синдромом сонных апноэ, что ухудшает его прогноз, с другой стороны, синдром сонных апноэ может развиваться при инсульте вследствие поражения определенных мозговых зон (например, ствола мозга). В любом случае при наличии синдрома сонных апноэ необходимы адекватные диагностические и лечебные мероприятия.

## Сон и эпилепсия

Ранее термины «эпилепсия сна» и «эпилепсия бодрствования» отражали только факт суточной принадлежности проявлений болезни. После внедрения функционально-

неврологического подхода выяснилось, что между этими формами припадков существуют принципиальные патогенетические различия. Структура сна больных эпилепсией бодрствования отличалась увеличением представленности δ-сна и уменьшением частоты спонтанных активационных сдвигов в эту стадию. Обнаружена недостаточность активирующих влияний, проявляющаяся во всех функциональных состояниях (в бодрствовании и во сне). У больных эпилепсией сна выявлено усиление таламокортикальной синхронизации во время сна.

Обнаружены и другие особенности эпилептических приступов, возникающих в разных функциональных состояниях мозга. Для эпилепсии бодрствования типично левополушарное расположение очагов (либо она представлена идиопатическими генерализованными формами), во время приступа чаще отмечают двигательные феномены. При эпилепсии сна доминируют очаги в правом полушарии, во время приступа обычно отмечают сенсорные феномены.

## Эпилептические синдромы, ассоциированные со сном

Существует несколько форм эпилепсии, связанных с периодом сна: идиопатическая генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими приступами, юношеская миоклоническая эпилепсия, инфантильные спазмы, доброкачественная парциальная эпилепсия с центротемпоральными спайками, доброкачественная парциальная эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами. В последнее время возрос интерес к аутосомно-доминантной лобной эпилепсии с ночными пароксизмами и синдрому Ландау-Клеффнера.

Сложные парциальные приступы, возникающие в период сна, чаще ассоциируются с ночной лобной эпилепсией. Довольно часто наблюдают и ночную височную эпилепсию.
Пароксизмальные, необъяснимые пробуждения во время сна могут быть единственным проявлением ночных припадков. В результате больному ошибочно устанавливают диагноз нарушений сна. Эти пароксизмальные пробуждения могут возникать при наличии глубинного эпилептического фокуса, особенно при лобной эпилепсии.

## Эпилептическая активность во сне

Еще в 1937 г. F.A. Gibbs, E.L. Gibbs, W.G. Lenoex отметили, что «регистрация ЭЭГ в течение 1 мин поверхностного сна дает больше информации для диагностики эпилепсии, чем 1 ч исследования в состоянии бодрствования». Учитывая наличие разных функциональных состояний во сне, он играет двоякую роль в диагностике эпилепсии. С одной стороны, некоторые функциональные состояния в период сна обладают противоэпи-

лептическим эффектом (δ-сон и ФБС). С другой стороны, II стадия ФМС оказывает проэпилептический эффект. Фактически II стадия ФМС представляет собой набор пароксизмальных элементов - сонные веретена, вертексные острые потенциалы, позитивные затылочные острые волны сна (λ-волны), К-комплексы и др. У больного эпилепсией вследствие недостаточности ГАМК-эргических систем эти элементы могут трансформироваться в типичные эпилептические феномены (комплексы «пик-медленная волна»).

Установлено, что поверхностный сон играет важную роль в выявлении эпилептической активности. После открытия ФБС выявили, что медленноволновой сон избирательно облегчает возникновение генерализованных приступов, а ФБС - парциальных, особенно височного происхождения. Иногда височная эпилепсия выражается только пароксизмами на ЭЭГ, без клинических проявлений, причем с прекращением эпилептической активности восстанавливается нормальная картина ФБС. В последние годы установлено, что спайки, возникающие в ФБС, позволяют более точно локализовать эпилептический очаг, чем спайки, возникающие во время медленноволново-го сна. Височные эпилептические пароксизмы, возникающие избирательно в ФБС, свидетельствуют о возможной связи между сновидением и эпилептической активностью данного типа.
Недостаток сна усиливает эпилептическую активность и частоту приступов, что было продемонстрировано при депривации сна. Впрочем, у больных резистентной к терапии эпилепсией депривация сна может не оказывать существенного влияния на течение болезни.

Антиконвульсанты последнего поколения (вальпроевая кислота, ламотриджин, габапентин, леветирацетам) в целом оказывают менее выраженное воздействие на структуру сна, чем барбитураты и бензодиазепины, что вносит свой вклад в эффективность терапии, лучшую переносимость и нормализацию качества жизни у больных эпилепсией.

## Сон и паркинсонизм

Клиническая картина паркинсонизма имеет ряд особенностей, которые позволяют говорить о наличии при этом заболевании специфических механизмов патогенеза, не свойственных другим формам органической патологии мозга. В первую очередь к «загадкам» паркинсонизма следует отнести феномен исчезновения большинства симптомов во время сна. Ситуация тем более удивительна, что дофаминергические системы во время сна снижают свою активность, о чем свидетельствует, в частности, повышение в этот период уровня пролактина, соматотропного гормона и мелатонина. Иначе говоря, объяснить исчезновение симптомов паркинсонизма во сне с точки зрения активации дофаминергических систем невозможно. Симптомы паркинсонизма ослабевают или полностью исчезают в гипнотическом состоянии, во время

снохождения, при парадоксальных кинезиях и в некоторых других ситуациях, характеризующихся особым эмоциональным состоянием. Связь ригидности и тремора с циклом сон-бодрствование, а также с особенностями эмоционального состояния не является случайной и отражает роль неспецифических систем мозга в их патогенезе.

Анализ структуры ночного сна позволил улучшить понимание основных особенностей бодрствования при паркинсонизме. Неслучайно история изучения паркинсонизма тесно связана с историей исследования мозговых механизмов сна и бодрствования. Напомним, что эпидемия летаргического энцефалита Экономо не только послужила стимулом к более интенсивному изучению паркинсонизма, но и стала поводом для физиологических исследований мозговых механизмов сна. О существовании достаточно тесных функционально-морфологических связей между мозговыми системами бодрствования и сна и структурами, поражение которых вызывает паркинсонизм, свидетельствует клиническая картина острой и хронической стадий летаргического энцефалита. Сочетание сонливости с глазодвигательными нарушениями позволило Экономо предположить, что аппарат, регулирующий сон, находится в области III желудочка около сильвиева водопровода.
Самый частый феномен, выявляемый при полисомногра-фии у больных паркинсонизмом, - редукция сонных веретен. Предполагается, что выраженность сонных веретен коррелирует с мышечным тонусом, регуляция сонных веретен и мышечного тонуса осуществляется некоторыми общими экстрапирамидными структурами. При лечении препаратами леводопы параллельно уменьшению акинезии или ригидности увеличивается представленность сонных веретен.

Из других особенностей ночного сна при паркинсонизме следует упомянуть уменьшение представленности ФБС (характерно лишь для больных с выраженной мышечной ригидностью). Для объяснения этого явления предложена идея о нарушении при паркинсонизме механизмов, уменьшающих мышечный тонус и играющих важную роль в реализации быстрого сна. Описаны и качественные отклонения ФБС: снижение частоты сновидений, недостаточное падение тонуса мышц, появление блефароспазма и т.д.

Следует отметить высокую частоту нарушений сна при паркинсонизме (трудности засыпания, уменьшение общей продолжительности ночного сна, частые спонтанные пробуждения, дневная сонливость). Влияние терапии препаратами леводопы на структуру сна складывается из увеличения представленности сонных веретен (а также общей длительности сна) и улучшения его циклической организации. Эти данные свидетельствуют о нормализующем действии препарата на структуру сна. Более того, в структуре ночного сна больных паркинсонизмом можно найти чувствительные параметры, пригодные для установления оптимальной дозы и терапевтической эффективности леводопы.

# РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ

## Глава 9. Сосудистые заболевания головного мозга

### ишемический инсульт

В настоящее время ишемический инсульт (ИИ) рассматривается не как отдельное и особое заболевание, а как эпизод, развивающийся в рамках прогрессирующего общего или локального сосудистого поражения при различных заболеваниях сердечнососудистой системы. У больных с ИИ обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание: атеросклероз, артериальную гипертензию, заболевания сердца (ишемическую болезнь сердца, ревматический порок, нарушения сердечного ритма), сахарный диабет и другие формы патологии с поражением сосудов.

К инсультам относят острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующиеся внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической и/или общемозговой симптоматики, сохраняющейся более 24 ч или приводящей к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. Если неврологическая симптоматика регрессирует в течение первых 24 ч, патологическое состояние определяют как транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и не относят к ИИ, но вместе с последним относят к группе ОНМК по ишемическому типу.

**Коды по МКБ-10:** I63.0. Инфаркт мозга вследствие тромбоза прецеребральных артерий. I63.1. Инфаркт мозга вследствие эмболии прецеребральных артерий. I63.2. Инфаркт мозга вследствие неуточненной закупорки или стеноза прецеребраль-ных артерий. I63.3. Инфаркт мозга вследствие тромбоза мозговых артерий. I63.4. Инфаркт мозга вследствие эмболии мозговых сосудов. I63.5. Инфаркт мозга вследствие неуточненной закупорки или стеноза мозговых артерий. I63.6. Инфаркт мозга вследствие тромбоза вен мозга, непиогенный. I63.8. Другой инфаркт мозга. I63.9. Инфаркт мозга неуточненный. I64. Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт.

### Эпидемиология

Выделяют первичные (развитие у данного больного впервые в жизни) и вторичные (развитие у больного, ранее перенесшего ИИ) случаи инсульта, а также смертельный и несмертельный ИИ. В качестве временного промежутка для подобных оценок в настоящее время принят острый период инсульта - 28 дней с момента появления неврологической симптоматики (ранее был 21 день). Повторное ухудшение и смерть в указанный промежуток времени рассматривают как первичный случай и смертельный

ИИ. Если больной пережил острый период (более 28 дней), инсульт рассматривают как несмертельный, а при новом развитии ИИ последний определяют как повторный.

Цереброваскулярные заболевания во всем мире занимают второе место среди причин смерти и являются главной причиной инвалидизации взрослого населения. По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире от инсульта умерли около 5,5 млн человек.

Заболеваемость инсультом значительно варьирует в различных регионах - от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год. Невысокую заболеваемость отмечают в странах Северной и Центральной Европы (0,38-0,47 на 1000 населения), высокую - в Восточной Европе. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди людей старше 25 лет составляет 3,48±0,21, а смертность - 1,17±0,06 на 1000 населения в год. В США частота инсульта среди жителей европеоидной расы составляет 1,38-1,67 на 1000 населения.

Доля ОНМК в структуре общей смертности в России составляет 21,4%. Смертность от инсульта среди пациентов трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% (41 на 100 000 населения). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают приблизительно 50% больных, т.е. каждый второй заболевший.

Инсульт - преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения). По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных могут вернуться к прежней работе.
Национальный регистр инсульта (2001-2005) показал, что смертность от инсульта в России достоверно коррелирует с заболеваемостью ($r = 0,85$; $p < 0,000\ 01$), однако если уровень

заболеваемости инсультом между регионами страны различается максимум в 5,3 раза, то различия в смертности составляют 20,5 раза. Это свидетельствует о разном качестве медицинской помощи в регионах, что подтверждается различиями показателей госпитальной летальности между регионами более чем в 6 раз. Исследования, проводимые в странах Европы, показывают четкую связь между качеством организации и оказания медицинской помощи больным с инсультом и показателями смертности и инвалидизации.

## Профилактика

Основная цель системы профилактики инсульта - снижение общей заболеваемости и уменьшение частоты летальных исходов. Мероприятия, направленные на первичную профилактику инсульта, базируются на популяционной социальной стратегии профилактики цереброваскулярных заболеваний на государственном уровне (массовая стратегия) и медицинской профилактике (стратегия высокого риска).

Массовая стратегия заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством воздействия на модифицируемые факторы риска. Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление людей группы высокого риска по развитию инсульта (например, с артериальной гипертензией или гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии) с последующим проведением превентивного медикаментозного и (при необходимости) сосудистого хирургического лечения, позволяющего снизить заболеваемость инсультом на 50%. Профилактика инсульта должна быть индивидуальной и включать немедикаментозные мероприятия, целенаправленное медикаментозное и ангиохи-ругическое лечение.
Усилия по оздоровлению нации определяются четырьмя основными стратегиями: выработкой национальной политики, укреплением организационно-кадрового потенциала, распространением информации и обучением врачей первичного звена.

Массовая (популяционная) стратегия направлена на информирование населения о модифицируемых факторах риска, связанных с образом жизни, и о возможности их коррекции. Структура превентивных мероприятий включает информирование населения о факторах риска через средства массовой информации и выпуск специальных листовок и плакатов, а также диспансеризацию населения в соответствии с алгоритмом первичной профилактики. Согласно данному алгоритму по результатам осмотра и консультации узких специалистов пациентов относят к различным диспансерным группам:

- группа А - практически здоровые (повторный осмотр через 2-3 года);

- группа Б - лица с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но без клинических проявлений неврологических нарушений;

- группа В - пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиническими проявлениями неврологических расстройств.

Пациентам групп высокого риска (Б и В) при наличии факторов риска, связанных с образом жизни, следует давать рекомендации, направленные на поддержание здорового образа жизни: отказ от курения, сокращение потребления алкоголя, употребление здоровой пищи и соблюдение диеты, повышение физической активности, поддержание индекса массы тела менее 25 кг/м$^2$ или снижение массы тела на 5-10% исходной.

Нормализация АД позволяет уменьшить риск развития инсульта на 40%, целевой уровень давления должен быть ниже 140/90 мм рт.ст., при этом особенно важен уровень диастолического давления.

При сахарном диабете важно поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в крови. Больным с фибрилляцией предсердий назначают антикоагулянты при высоком риске развития кардиоэмболических осложнений (варфарин, рива-роксабан,

дабигатран или апиксабан) или антиагреганты при низком риске (ацетилсалициловая кислота). При стенозе сонных артерий более чем на 60%, в том числе и бессимптомном, рассматривают возможность проведения эндартерэктомии с учетом возраста пациентов и риска развития послеоперационных осложнений. В последние годы используют также ангиопластику сосудов (стентирование).
Важен отказ от курения или значительное уменьшение количества выкуриваемых сигарет, так как риск развития инсульта в 1-6 раз выше у курящих, чем у некурящих. В течение 1-го года после отказа от табакокурения риск ИИ уменьшается на 50%, а через 2-5 лет он возвращается к уровню риска у некурящих.

Защитный эффект физической нагрузки частично связан со снижением массы тела и АД, а также с ее ролью в снижении содержания фибриногена и повышении фибринолитической активности тканевого активатора плазминогена в плазме крови, концентрации липопротеинов высокой плотности и толерантности к глюкозе.

Всем пациентам следует рекомендовать уменьшить потребление поваренной соли, увеличить потребление фруктов и овощей и не реже 2 раз в неделю употреблять в пищу рыбу. У людей, употребляющих жирную морскую рыбу и лососевые 2-4 раза в неделю, риск развития инсульта уменьшается на 48% по сравнению с теми, кто включает рыбу в свой рацион лишь 1 раз в неделю.

Внедрение первичной профилактики позволяет предотвратить не менее 150 случаев инсульта на 100 000 населения за 3-5 лет.

## Классификация

В зависимости от патогенетического механизма развития острой фокальной ишемии мозга выделяют несколько вариантов ИИ. Наибольшее распространение получила классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), согласно которой выделяются следующие варианты ИИ:

• атеротромботический - вследствие атеросклероза крупных артерий, приводящего к их стенозу или окклюзии; при фрагментации атеросклеротической бляшки или тромба развивается артерио-артериальная эмболия, также включаемая в данный вариант инсульта;

• кардиоэмболический - наиболее частыми причинами являются мерцание предсердий, клапанный порок сердца, инфаркт миокарда, особенно давностью до 3 мес;
• лакунарный - вследствие окклюзии артерий малого калибра, поражение которых связано с артериальной гипертензией или сахарным диабетом;

• ИИ, связанный с другими, более редкими причинами - неатеросклеротическими васкулопатиями, гиперкоагуляцией, гематологическими заболеваниями,

гемодинамическим механизмом развития фокальной ишемии мозга, расслоением стенки артерий;

• ИИ неизвестного происхождения, к которому относят инсульты с неустановленной причиной или с наличием двух и более возможных причин, когда невозможно поставить окончательный диагноз.

По тяжести поражения в качестве особого варианта выделяют малый инсульт, имеющаяся при котором неврологическая симптоматика регрессирует в первые 21 дня заболевания. В остром периоде инсульта по клиническим критериям выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый ИИ.

В зависимости от динамики неврологических расстройств выделяют инсульт в развитии («инсульт в ходу» - при нарастании выраженности неврологической симптоматики) и завершенный инсульт (при стабилизации или обратном развитии неврологических расстройств).

С учетом эпидемиологических показателей и современных представлений о применимости при ИИ тромболитических препаратов выделяют:

• острейший период - первые 3 сут, из них первые 4,5 ч определяют как «терапевтическое окно» (возможность использования тромболитических препаратов для системного введения);

• острый период - до 28 сут;

• ранний восстановительный период - до 6 мес;

• поздний восстановительный период - до 2 лет;

• период остаточных явлений - после 2 лет.

## Этиология

В связи с тем что ИИ не является отдельным заболеванием, для него невозможно определить единый этиологический фактор. Выделяют факторы риска, ассоциированные с повышенной частотой развития ИИ. Их разделяют на немодифицируемые (возраст, пол, наследственная предрасположенность) и модифицируемые (артериальная гипертензия любого происхождения, заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипопротеинемия, сахарный диабет, бессимптомное поражение сонных артерий). Выделяют также факторы риска, связанные с образом жизни: табакокурение, избыточную массу тела, низкий уровень физической активности, неправильное питание (в частности, недостаточное потребление фруктов и овощей, злоупотребление алкогольными напитками), длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс.

Источник KingMed

## Патогенез

Острая фокальная ишемия мозга вызывает определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, способных привести к тканевым нарушениям. Характер изменений зависит от величины снижения мозгового кровотока, длительности этого снижения, а также от чувствительности вещества мозга к ишемии.

В норме мозговой кровоток составляет 50-55 мл крови на 100 г вещества мозга в минуту. Умеренное снижение кровотока сопровождается селективной экспрессией генов и снижением процессов синтеза белка. Более выраженное снижение кровотока (до 30 мл на 100 г/мин) приводит к активации анаэробного гликолиза и развитию лактат-ацидоза. При снижении мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин развивается глутаматная экс-айтотоксичность и увеличивается содержание внутриклеточного кальция, что запускает механизмы структурного повреждения мембран и других внутриклеточных образований.

При значительной ишемии (до 10 мл на 100 г/мин) происходит аноксическая деполяризация мембран, при этом гибель клеток обычно наступает в течение 6-8 мин. Помимо некроза, в очаге ишемического поражения происходит гибель клеток по типу апоптоза, для реализации которого существуют определенные клеточные механизмы, включающие несколько уровней внутриклеточной регуляции.

При умеренном снижении мозгового кровотока наблюдается увеличение степени экстракции кислорода из артериальной крови, в связи с чем может сохраняться обычный уровень потребления кислорода в веществе мозга, несмотря на имеющееся снижение мозговой перфузии, выявляемое методами ней-ровизуализации. Снижение мозгового кровотока может иметь и вторичный характер, отражать уменьшенную потребность клеток мозга в энергии при первичном снижении их активности, в частности при некоторых фармакологических и токсических воздействиях на мозг.
Степень снижения мозгового кровотока и его длительность в сочетании с факторами, влияющими на чувствительность мозга к гипоксическому повреждению, определяют степень обратимости тканевых изменений на каждом этапе патологического процесса. Зону необратимого повреждения называют ядром инфаркта, зону ишемического поражения обратимого характера обозначают термином «пенумбра» (ишемическая полутень). Важный момент - время существования пенумбры, так как с течением времени обратимые изменения переходят в необратимые, т.е. соответствующие участки пенумбры переходят в ядро инфаркта.

Существует также зона олигемии, в которой сохраняется баланс между тканевыми потребностями и процессами, обеспечивающими эти потребности, несмотря на снижение мозгового кровотока. Эту зону не относят к пенумбре, так как она может существовать неопределенно долгое время, не переходя в ядро инфаркта.

## Клиническая картина

Клиническая симптоматика при ИИ разнообразна и зависит от локализации и объема очага поражения головного мозга. Наиболее частой локализацией очага инфаркта мозга бывает каротидный (80-85%), реже - вертебрально-базилярный бассейн (15-20%).

### Инфаркты в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии

При окклюзии проксимального отдела средней мозговой артерии (сегмент М1) может возникать субкортикальный инфаркт, в то время как корковая область кровоснабжения остается непораженной при достаточном кровотоке по менингеальным анастомозам. При отсутствии данных коллатералей может развиваться обширный инфаркт в области кровоснабжения средней мозговой артерии.

При инфаркте в области кровоснабжения поверхностных ветвей средней мозговой артерии может возникать поворот головы и глазных яблок в сторону пораженного полушария, при поражении доминантного полушария возможно развитие тотальной афазии и ипсилатеральной идеомоторной апраксии. При поражении субдоминантного полушария развиваются контралатеральное игнорирование пространства, анозогнозия, апросодия, дизартрия.
Инфаркты головного мозга в области верхних ветвей средней мозговой артерии клинически проявляются контралатеральным гемипарезом (в основном верхних конечностей и лица) и контралатеральной гемианестезией с той же преимущественной локализацией при отсутствии дефектов полей зрения. При обширных очагах поражения могут появляться содружественное отведение глазных яблок и фиксация взора в сторону пораженного полушария. При поражениях доминантного полушария развивается моторная афазия Брока. Инфаркты субдоминантного полушария приводят к развитию пространственного одностороннего игнорирования и эмоциональным нарушениям. При окклюзии нижних ветвей средней мозговой артерии могут развиваться двигательные нарушения, сенсорная аграфия и астереогноз. Часто обнаруживают дефекты полей зрения: контралатеральную гомонимную гемианопсию или (чаще) верхнюю квадрантную гемианопсию. Поражения доминантного полушария приводят к развитию афазии Вернике с нарушением понимания речи и парафазическими семантическими ошибками. Инфаркт в субдоминантном полушарии приводит к развитию контралатерального игнорирования и анозогнозии.

Для инфаркта в бассейне кровоснабжения стриатокапсуляр-ных артерий характерен выраженный гемипарез (или гемипарез и гемигипестезия) либо гемиплегия. В зависимости от размеров и локализации зоны поражения парез преимущественно распространяется на лицо и руку или на всю контралатеральную половину тела. При обширном стриатокапсулярном инфаркте могут развиваться типичные проявления

окклюзии средней мозговой артерии или ее пиальных ветвей, например афазия, игнорирование и гомонимная гемианопсия.

Лакунарный инфаркт развивается при поражении одной из перфорантных артерий (одиночные стриатокапсулярные артерии). Возможно развитие лакунарных синдромов, в частности изолированных гемипареза или гемигипестезии, атактического гемипареза или гемипареза в сочетании с гемигипестезией. Наличие любых, даже транзиторных признаков дефицита высших корковых функций (афазия, агнозия) позволяет достоверно дифференцировать стриатокапсулярные и лакунарные инфаркты.

## Инфаркты в бассейне кровоснабжения передней мозговой артерии

В 20 раз реже встречаются инфаркты в области кровоснабжения средней мозговой артерии. Наиболее частым клиническим проявлением бывают двигательные нарушения, при окклюзии кортикальных ветвей в большинстве случаев развивается моторный дефицит в стопе или всей ноге и менее выраженный парез руки с выраженным поражением лица и языка. Сенсорные расстройства слабо выражены или отсутствуют полностью. Возможно недержание мочи.

## Инфаркты в бассейне кровоснабжения задней мозговой артерии

При окклюзии задней мозговой артерии развиваются инфаркты затылочного и медиобазальных отделов височной доли. Наиболее частыми симптомами бывают дефекты полей зрения. Могут также присутствовать фотопсии и зрительные галлюцинации, особенно при поражении субдоминантного полушария. Окклюзия проксимального сегмента задней мозговой артерии (P1) может приводить к развитию инфарктов ствола мозга и таламуса.

## Инфаркты в вертебрально-базилярном бассейне кровоснабжения

Окклюзия одной перфорирующей ветви базилярной артерии приводит к развитию ограниченного одностороннего инфаркта ствола мозга с наличием симптомов поражения черепных нервов на ипсилатеральной стороне и моторными или сенсорными нарушениями на противоположной (альтернирующие синдромы). Окклюзия позвоночной артерии или ее основных

пенетрирующих ветвей может приводить к развитию латерального медуллярного синдрома (синдром Валленберга). Следует отметить, что кровоснабжение латеральной медуллярной области весьма вариабельно и может осуществляться также мелкими ветвями задней нижней мозжечковой, передней нижней мозжечковой или базилярной артерий.

# Диагностика

## Анамнез

При сборе анамнеза заболевания необходимо выяснить, когда точно началось нарушение мозгового кровообращения, а также скорость и последовательность возникновения симптомов. Особое значение придают динамике общемозговых (угнетение сознания, рвота, генерализованные судороги) и очаговых симптомов. Для инсульта характерно, как правило, внезапное возникновение неврологических расстройств. Необходимо выявить возможные факторы риска инсульта (см. выше).

## Физикальное обследование

Физикальное обследование больного с ОНМК проводят по общепринятым правилам по системам органов. При оценке неврологического статуса отмечают наличие и выраженность общемозговой симптоматики, менингеальных симптомов и очаговых нарушений Количественная оценка выраженности неврологического дефицита у больных с инсультом возможна при применении специализированных балльных шкал: шкала инсульта Национального института здоровья (NIH Stroke Scale), скандинавская шкала и др. Степень функционального восстановления больных с инсультом оценивают по индексу Бартела, модифицированной шкале Рэнкина, шкале комы Глазго.

## Лабораторные исследования

Больным с инсультом необходимо выполнить клинический анализ крови (включая количество тромбоцитов), биохимический анализ [содержание глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, электролитов, креатинфосфокиназы (КФК)], коагулограмму (содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), общий анализ мочи.

## Инструментальные исследования

Основу инструментальной диагностики при инсульте составляют методы нейровизуализации, в частности КТ и МРТ, которые используются для дифференциальной диагностики между инсультом и другими формами внутричерепной патологии, уточнения характера инсульта (ишемический или геморрагический) и контроля за характером тканевых изменений в зоне поражения при лечении инсульта.

В остром периоде инфаркта мозга доминирующим типом тканевых изменений в зоне ишемического повреждения является цитотоксический отек, к нему обычно присоединяется и вазогенный отек при поражении микроциркуляторного русла. На КТ-изображениях зона инфаркта мозга в течение 1-й недели заболевания выглядит как

равномерно гиподенсивный участок, оказывающий на окружающие структуры мозга обычно умеренный объемный эффект. В большинстве случаев данный участок соответствует определенному сосудистому бассейну и имеет клиновидную форму с основанием наружу. Зона инфаркта мозга начинает визуализироваться на КТ-изображениях обычно через 10-14 ч после начала заболевания.
Наиболее ранним КТ-признаком ишемического повреждения в системе средней мозговой артерии бывает отсутствие визуализации чечевицеобразного ядра или коры островка в связи с развитием в зоне поражения цитотоксического отека мозга. При больших полушарных инфарктах мозга в течение первых часов инсульта, еще до появления гиподенсивных изменений в веществе мозга, возможно выявление локального объемного эффекта в виде сужения корковых борозд в зоне поражения и отсутствия контраста между серым и белым веществом.

При ИИ в качестве ранних изменений может наблюдаться гиперденсивность ствола средней, реже - задней мозговой артерии на стороне поражения, что свидетельствует о наличии тромбоза или эмболии этих сосудов. При КТ также возможно выявление различных сосудистых изменений, потенциально способных вызывать ишемические повреждения мозга: каль-цификатов в атеросклеротических бляшках, патологической извитости и расширения сосудов, в частности долихоэктазии, церебральных сосудистых мальформаций.

Начиная с конца 1-й недели в сером веществе в зоне ишемического повреждения наблюдается повышение плотности до изоденсивного, а иногда и до слабогиперденсивного состояния, что связано с развитием неовазогенеза и восстановлением кровотока. Данный феномен определяется как «эффект затуманивания», он затрудняет выявление истинных границ зоны ишемического повреждения в подостром периоде инфаркта мозга. Но в связи с развитием неовазогенеза в этот период наблюдается накопление контрастного препарата в сером веществе зоны поражения (гиральный тип контрастного усиления), что позволяет точно определять границы инфаркта мозга. В течение 2-й недели инфаркта мозга обычно регрессирует положительный эффект объемного воздействия, а позже начинает проявляться эффект утраты вещества мозга. Через 1,52 мес на КТ-изображениях выявляются гиподенсивные изменения, соответствующие формирующейся постинфарктной кисте.

При КТ хорошо выявляется геморрагическая трансформация в зоне острого ишемического повреждения по типу пропитывания кровью вещества мозга или в виде формирования гематомы. Соответственно наблюдаются умеренно выраженные или выраженные гиперденсивные изменения в зонах геморрагической трансформации.

На рутинных Т2- и Т1-взвешенных изображениях изменения сигнала при инфаркте мозга неспецифичны и для диагностики малоинформативны. Но для геморрагической

трансформации повышение сигнала на Т1-взвешенных изображениях, связанное с появлением метгемоглобина во внеклеточном пространстве, бывает основным диагностическим критерием. Этот признак начинает выявляться через 5-7 дней после развития геморрагической трансформации и сохраняется в течение нескольких недель.

На изображениях, полученных при использовании режима с подавлением сигнала свободной воды (Fluid Attenuated Inversion Recovery - FLAIR), гиперинтенсивные участки инфаркта мозга, особенно небольшие и вблизи стенок ликворных полостей, видны более отчетливо, чем на рутинных Т2-взвешенных изображениях, что позволяет использовать FLAIR для морфометрических оценок зон поражения как в остром, так и в более поздних периодах инсульта. Так, в зоне хронического инфаркта мозга участки глиозной трансформации будут иметь высокий сигнал, так как вода в клетках глии связанная; в отличие от этого, постинфарктные кисты будут гипоинтенсивными, так как они содержат в основном свободную воду. Использование данного режима позволяет определять соотношение двух указанных типов тканевых изменений и соответственно изучать влияние на них различных факторов, в том числе терапевтических воздействий.

Эффективным способом раннего выявления острого ишемического поражения мозга (цитотоксического отека) являются диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ). Развитие цитотоксического отека сопровождается переходом молекул воды из внеклеточного во внутриклеточное пространство, что приводит к уменьшению скорости их диффузии. Это проявляется на ДВИ в виде повышения сигнала. Подобные гиперинтенсивные изменения обычно свидетельствуют о развитии необратимых структурных повреждений вещества мозга и проявляются в зоне инфаркта уже в первые минуты развития последнего.

Кт и МРТ позволяют также оценивать объемный эффект инфаркта мозга, в частности выявлять неблагоприятное течение ишемического поражения с развитием дислокационных и окклюзионных осложнений.

Использование КТ- и МР-ангиографии дает возможность выявлять окклюзии и стенозы церебральных и экстрацеребральных сосудов при ИИ, а также оценивать варианты строения виллизиева круга и других сосудистых структур.

В последние годы в клиническую практику внедряются методы оценки мозгового кровотока на основе КТ- и МРТ-технологий. Методы основаны на болюсном введении соответствующего контрастного препарата и позволяют получать КТ-перфузионные и МРТ-изображения, взвешенные по различным параметрам мозговой перфузии (мозговой кровоток, время транзита крови, объем крови в веществе мозга). Данные методы позволяют выявлять участки гипоперфузии мозга, что весьма важно при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Совместное использование ДВИ и перфузионных МРТ-изо-бражений позволяет решать диагностические задачи, которые невозможно решить при использовании других методов КТ и МРТ. На перфузионных МРТ-изображениях выявляют участки гипоперфузии мозга. Сопоставление распространенности данных изменений с величиной гиперинтенсивных участков на ДВИ позволяет дифференцировать зону необратимых ишемических повреждений вещества мозга от пенумбры - зоны гипоперфузии с потенциально обратимыми тканевыми изменениями.

Современный уровень развития КТ- и МРТ-методов диагностики дает возможность успешно решать большинство диагностических задач при острых нарушениях мозгового кровообращения. Использование некоторых из них в динамике позволяет контролировать течение тканевых изменений в зоне ишемического повреждения, что открывает новые возможности для выбора наиболее адекватных методов терапевтического воздействия и контроля за эффективностью новых методов лечения острых нарушений мозгового кровообращения.
Ограничения МРТ заключаются в более длительном времени и более высокой стоимости исследования, невозможности исследования пациентов с металлическими телами в полости черепа и кардиостимуляторами. В настоящее время общепринятым стандартом при исследовании больных с острой сосудистой неврологической патологией считают предпочтительное использование КТ в 1-е сутки заболевания в целях дифференциальной диагностики между ишемическим поражением и геморрагическим инсультом, поскольку в это время выявляемость кровоизлияний при КТ выше, чем при МРТ, за исключением случаев использования специальных режимов исследования на высокопольных магнитно-резонансных (МР) томографах.

## Дифференциальная диагностика

ИИ необходимо дифференцировать прежде всего от внутримозговых кровоизлияний. Решающую роль играют нейро-визуализирующие исследования - КТ или МРТ. Также иногда возникает необходимость в дифференциальной диагностике со следующими состояниями и заболеваниями:

• черепно-мозговой травмой;

• метаболической или токсической энцефалопатией;

• эпилептическими припадками;

• острой гипертонической энцефалопатией;

• опухолью мозга;

• инфекционными поражениями мозга;

• рассеянным склерозом и др.

# Лечение

## Цели лечения

Основные задачи проводимых лечебных мероприятий (медикаментозных, хирургических, реабилитационных) - восстановление нарушенных неврологических функций, профилактика осложнений и борьба с ними, вторичная профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения.

## Показания к госпитализации

Всех пациентов с подозрением на ОНМК следует госпитализировать в блок интенсивной терапии специализированного отделения для лечения больных с инсультом. Транспортировку осуществляют на носилках с приподнятым до 30° головным концом.
Относительные ограничения для госпитализации:

• терминальная кома;

• деменция в анамнезе с выраженной инвалидизацией до развития инсульта;

• терминальная стадия онкологических заболеваний.

## Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение больных с инсультом включает мероприятия по уходу, оценку и коррекцию функции глотания, профилактику и лечение инфекционных осложнений (пролежни, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и др.).

## Медикаментозное лечение

Лечение ИИ наиболее эффективно в условиях специализированного сосудистого отделения с координированным муль-тидисциплинарным подходом к лечению больного. В структуре больницы, имеющей специализированное отделение для лечения больных с инсультом, необходимо наличие блока интенсивной терапии с возможностью круглосуточного выполнения КТ, ЭКГ, клинического и биохимического анализов крови, ультразвуковых сосудистых исследований.

Базисная терапия инсульта направлена на коррекцию жизненно важных функций и поддержание гомеостаза. Она включает мониторинг основных физиологических показателей (АД, ЧСС, ЭКГ, частота дыхания, насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови, температура тела, содержание глюкозы в крови) в первые как минимум 48 ч после начала развития инсульта вне зависимости от тяжести состояния больного, а также коррекцию и поддержание показателей гемодинамики, дыхания, водно-электролитного обмена и обмена глюкозы, коррекцию отека мозга и повышенного внутричерепного давления, адекватную нутритивную поддержку, профилактику осложнений.

В первую неделю инсульта, а также при ухудшении состояния больного, связанном с нарастанием отека мозга или прогреди-ентным течением атеротромботического инсульта, рутинное снижение АД недопустимо. Оптимальным АД для больных, страдающих артериальной гипертензией, будет 170-190/8090 мм рт.ст., а для больных без артериальной гипертензии в анамнезе - 150-170/80-90 мм рт.ст.

Исключение составляют случаи проведения тромболитиче-ской терапии или сочетания инсульта с другими соматическими заболеваниями, требующими снижения АД, которое в этих ситуациях поддерживают на более низком уровне. При стабилизации неврологического статуса возможно постепенное и осторожное снижение АД до значений, превышающих обычные для больного значения на 15-20%.

В случае необходимости снижения АД следует избегать резкого падения гемодинамики, в связи с чем недопустимо сублинг-вальное назначение нифедипина, а внутривенное болюсное введение гипотензивных препаратов должно быть ограничено. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов.

Необходимо поддержание нормоволемии со сбалансированным электролитным составом плазмы крови. При наличии отека мозга возможно поддержание отрицательного водного баланса, но только в том случае, когда это не приводит к снижению АД.

Основным инфузионным раствором при лечении больных с инсультом служит 0,9% раствор натрия хлорида. Гипоосмоляльные растворы (0,45% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы) противопоказаны из-за риска увеличения отека мозга. Нецелесообразно также рутинное использование глюкозосодержащих растворов из-за риска развития гипергликемии.

Развитие как гипогликемических, так и гипергликемических состояний у больных с инсультом крайне неблагоприятно. Абсолютным показанием к назначению инсулинов короткого действия считают содержание глюкозы крови 10 ммоль/л или более. Однако содержание глюкозы крови более 6,1 ммоль/л уже считают неблагоприятным прогностическим фактором независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета в анамнезе.

Больных, страдающих сахарным диабетом, следует перевести на подкожные инъекции инсулинов короткого действия. При условии адекватного контроля гликемии исключение могут составлять пациенты в ясном сознании, без афатических нарушений и нарушений глотания, которые в состоянии продолжать прием сахароснижающих препаратов и/или инсулинов по привычным для них схемам.

В течение первых 48 ч всем пациентам с инсультом необходимо постоянное или периодическое чрескожное определение насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови. Показания к дальнейшему измерению этого и других показателей

кислородного статуса определяют индивидуально, они зависят от наличия общемозговых симптомов, проходимости дыхательных путей, нарушения газообмена в легких, состояния газотранспортной функции крови.

Рутинное использование нормоили гипербарической оксигенотерапии больным с инсультом не показано. Однако при насыщении гемоглобина кислородом артериальной крови менее 92% проведение оксигенотерапии необходимо (начальная скорость подачи кислорода составляет 2-4 л/мин). Параллельно с этим необходим забор артериальной крови для определения газового состава и кислотно-основного состояния, а также поиск причин развития десатурации. При постепенном снижении насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови целесообразнее не ждать предельно допустимых значений, а немедленно приступить к поиску причин нарастающей десатурации.

Всем больным со снижением уровня сознания (8 баллов и меньше по шкале комы Глазго) показана интубация трахеи. Кроме того, интубация показана при аспирации или высоком ее риске при неукротимой рвоте и выраженном бульбарном или псевдобульбарном синдроме. Решение вопроса о необходимости ИВЛ принимают исходя из основных общих реанимационных положений. Снижение температуры тела показано при развитии гипертермии выше 37,5 °С. Особенно жестко необходимо контролировать и корригировать температуру тела у пациентов с нарушенным сознанием, так как гипертермия увеличивает размер инфаркта и отрицательно влияет на клинический исход. Возможно применение НПВП (например, парацетамола), а также физических методов снижения температуры (лед на магистральные сосуды и область печени, растирание спиртом, применение специальных установок и др.).
Все больные со сниженным уровнем бодрствования, наличием клинических либо нейровизуализационных признаков отека головного мозга и/или повышенного внутричерепного давления должны находиться в постели с приподнятым до 30° головным концом (без сгибания шеи!). У этой категории больных должны быть исключены или сведены к минимуму эпилептические припадки, кашель, двигательное возбуждение и боль. Введение гипоосмоляльных растворов противопоказано!

При появлении и/или нарастании признаков нарушения сознания вследствие развития первичного либо вторичного поражения ствола головного мозга показано введение осмотических препаратов (маннитол в дозе 0,5-1,0 г/кг каждые 3-6 ч или 10% глицерол по 250 мл каждые 6 ч внутривенно быстро). При назначении этих препаратов необходим контроль осмоляльности плазмы крови. Введение осмотических диуретиков при осмоляльности, превышающей 320 мосмоль/кг, дает непредсказуемый эффект.

В качестве противоотечного средства возможно применение 3% раствора натрия хлорида по 100 мл 5 раз в сутки. Для повышения онкотического давления можно

использовать раствор альбумина (предпочтение следует отдавать 20% раствору). Введение противоотечных препаратов не должно быть профилактическим или плановым. Назначение этих препаратов всегда подразумевает ухудшение состояния больного и требует пристального клинического, мониторного и лабораторного наблюдения. Раннее и адекватное питание больных, так же как и восполнение водно-электролитных потерь, - обязательная и ежедневная задача базисной терапии. Наличие нарушений глотания, а также нарушение сознания являются показанием к проведению энтерального зондового питания. Расчет необходимых доз нутриентов проводят с учетом физиологических потерь и метаболических потребностей организма, тем более что при развитии ишемии возникает синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Недостаточность вводимых энтерально сбалансированных смесей требует дополнительного назначения парентерального питания.

Наиболее частые осложнения инсульта - пневмония, урологические инфекции, тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия легочной артерии. В настоящее время доказано, что подавляющее большинство пневмоний при инсульте возникает в результате тех или иных нарушений глотания и микроаспира-ций. Следовательно, тестирование и раннее выявление нарушений глотания являются важной задачей.

При любом введении пищи или лекарственных препаратов пациент должен находиться в полусидячем положении в течение 30 мин после кормления. Санацию ротовой полости проводят после каждого приема пищи.

Катетеризацию мочевого пузыря выполняют строго по показаниям с соблюдением правил асептики. При нарушении пассажа мочи по катетеру промывание его недопустимо, так как это способствует развитию восходящей инфекции. В таком случае необходима замена катетера.

Для профилактики тромбоза глубоких вен голени всем больным показано ношение компрессионных чулок до полного восстановления нарушенных двигательных функций, прерывистая пневмокомпрессия. Для профилактики тромбоза глубоких вен голени и тромбоэмболии легочной артерии используют прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины).

Специфическое лечение при ИИ состоит в проведении репер-фузионной (тромболитической, антиагрегантной, антикоагу-лянтной) и нейропротективной терапии.

Для системной тромболитической терапии при ИИ используют альтеплазу, которая показана в течение первых 4,5 ч после начала развития инсульта у больных в возрасте от 18 до 80 лет. Противопоказаниями к проведению системного тромболизиса с помощью альтеплазы являются:

• позднее начало лечения (более 4,5 ч после появления первых симптомов инсульта);

• признаки внутричерепного кровоизлияния;

• малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболизиса, а также тяжелый инсульт;
• систолическое АД более 185 мм рт.ст. и/или диастолическое выше 105 мм рт.ст.

При системном тромболизисе альтеплазу вводят в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза - 90 мг), 10% всей дозы вводят в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 мин, оставшуюся дозу - внутривенно капельно в течение 1 ч.

Внутриартериальная тромболитическая терапия позволяет снизить дозу тромболитика и тем самым уменьшить количество геморрагических осложнений. Другое бесспорное ее преимущество - возможность применения в пределах 6-часового «терапевтического окна».

Одно из перспективных направлений реканализации - хирургическое удаление тромба (эндоваскулярная экстракция).

Если провести тромболизис после нейровизуализирующего исследования невозможно, пациентам с ИИ как можно раньше назначают ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100-300 мг. Раннее назначение препарата уменьшает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность - на 11%.

Положительное влияние прямых антикоагулянтов у больных с инсультом в настоящее время не доказано. В связи с этим препараты гепарина не используют как стандартное средство для лечения больных со всеми патогенетическими типами инсульта. Однако выделены ситуации, при которых назначение препаратов гепарина считают оправданным: прогредиентное течение атеротромботического инсульта или рецидивирующие ТИА, кардиоэмболический инсульт, симптомная диссекция экстракраниальных артерий, тромбоз венозных синусов, дефицит протеинов С и S.

При применении гепаринов необходимы отмена принимаемых антиагрегантов, контроль активированного частичного тромбопластинового времени (строго обязателен при внутривенном введении гепарина натрия) и более жесткий контроль за гемодинамикой.
Применение изоили гиперволемической гемодилюции также не нашло подтверждения в рандомизированных исследованиях. Нужно учитывать, что величина гематокрита должна находиться в пределах общепринятых нормальных значений, так как превышение последних нарушает реологию крови и способствует тромбообразованию.

Раннее использование нейропротекции возможно уже на догоспитальном этапе, прежде чем будет выяснен характер нарушения мозгового кровообращения. Применение нейро-протекторов может увеличить долю ТИА и «малых» инсультов среди ОНМК по ишемическому типу, уменьшить размеры

инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна» для тромболитической терапии, осуществить защиту от реперфузи-онного повреждения.

Одним из средств первичной нейропротекции, блокирующим NMDA-зависимые каналы потенциалзависимым способом, являются ионы магния. Применение магния сульфата в дозе 65 ммоль/сут увеличивает долю больных с хорошим неврологическим восстановлением и уменьшает частоту неблагоприятных исходов при ИИ. Естественным тормозным нейротрансмитте-ром является аминокислота глицин, обладающая метаболической активностью, способностью связывать альдегиды и кетоны и уменьшать выраженность последствий оксидантного стресса; сублингвальное применение 1,0-2,0 г глицина в сутки в первые дни инсульта положительно влияет на клинический исход заболевания, способствует достоверно более полному регрессу очагового неврологического дефицита и снижает 30-дневную летальность.

Перспективным направлением нейропротективной терапии является использование низкомолекулярных нейропептидов. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что препарат семакс (синтетический аналог адренокортикотропного гормона) в дозе 12-18 мкг/кг в сутки в течение 5 дней оказывает положительный эффект на течение заболевания, приводит к достоверному снижению показателя 30-дневной летальности и улучшает функциональное восстановление больных.
К препаратам нейротрофического ряда относится церебро-лизин* - белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней. В рандомизированном двойном слепом плацебо-кон-тролируемом исследовании установлено, что при применении высоких (30 мл) доз церебролизина при ишемическом инсульте отмечается более полный регресс двигательных нарушений к 21-м суткам и через 3 мес от начала заболевания, а также улучшаются когнитивные функции.

В аналогичном плацебо-контролируемом исследовании была показана эффективность отечественного полипептидного препарата кортексин* - гидролизата вытяжки из коры головного мозга молодых телят и свиней. Кортексин* вводят внутримышечно по 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В качестве антигипоксанта-антиоксиданта, обладающего выраженным нейропротективным действием, может быть использован этил-метилгидроксипиридина сукцинат (мексидол*). В результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролиру-емого исследования выявлено опережающее восстановление нарушенных функций и лучшее функциональное восстановление больных при назначении препарата в дозе 300 мг начиная с первых 6-12 ч инсульта.

Применение цитиколина 1000 мг внутривенно дважды в сутки в течение 10 дней с последующим пероральным приемом препарата по 500 мг дважды в день достоверно улучшало исходы у пациентов с ИИ и снижало показатели инвалидизации и смертности.

Цитидин-5-дифосфохолин (ЦДФ-холин) - естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов мембран. После приема препарата в организме распадается на холин и цитидин, а затем ресинтезируется в клетках мозга. Являясь предшественником ацетилхолина, обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Кроме того, согласно экспериментальным данным, оказывает мультимодальное нейропротекторное действие, обеспечивая защиту и восстановление поврежденных клеточных мембран, блокируя токсическое действие глутамата и снижая активность фосфолипаз.
При ишемии мозга предупреждает нарастание объема ишемического повреждения и снижает выраженность отека мозга. Кроме того, усиливает синтез и высвобождение в мозге дофамина и норадреналина.

Цераксон (цитиколин) - единственный из существующих нейропротекторов, вошедший в Европейские рекомендации по лечению инсульта. Введение цераксона в первые 24 ч после появления симптомов инсульта достоверно повышает вероятность полного выздоровления и снижает показатели инвалидизации и смертности в среднем на 10-12%.



Производные холина (холина альфосцерат) также усиливают регенераторно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций мозга.

Целесообразно не одномоментное, а последовательное введение препаратов с различным механизмом нейропротектив-ного действия уже с первых минут-часов инсульта любого патогенеза.

## Хирургическое лечение

Цель хирургической декомпрессии при обширных инфарктах мозга - уменьшение внутричерепного давления, увеличение перфузионного давления и сохранение церебрального кровотока. В серии проспективных наблюдений хирургическая декомпрессия при обширном полушарном инфаркте позволила уменьшить летальность с 80 до 30% без увеличения количества тяжелоинвалидизированных выживших больных. При инфаркте мозжечка с развитием гидроцефалии вентрикулостомия и декомпрессия становятся операциями выбора. Как и при обширном супратенториальном инфаркте, операцию следует выполнять до развития симптомов вклинения ствола головного мозга.

Важным направлением ведения больных с ИИ является вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения, которая должна быть начата через 48 ч после ОНМК при установлении патогенетического варианта инсульта.

Наибольшего результата можно достичь при использовании комплекса профилактических мероприятий, основанного на принципах доказательной медицины и политерапевтическом подходе и включающего четыре направления: гипотензивную, антитромботическую и гиполипидемическую (статины) терапию, а также хирургическое лечение при соответствующих показаниях. Критерии, определяющие выбор стратегии вторичной профилактики церебрального инсульта, следующие:

• факторы риска инсульта;

• патогенетический тип инсульта, как настоящего, так и перенесенного ранее;

• результаты инструментального и лабораторного обследований, включающих оценку состояния магистральных артерий головы и внутримозговых сосудов, сердечно-сосудистой системы, реологических свойств крови и гемостаза;

• сопутствующие заболевания и их терапия;

• безопасность, индивидуальная переносимость и противопоказания к применению того или иного лекарственного средства.

## Антигипертензивная терапия

Повышенное АД - важнейший фактор риска развития церебрального инсульта. Доказано, что наиболее эффективными гипотензивными препаратами, уменьшающими частоту повторных нарушений мозгового кровообращения, являются ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл и блокатор рецепторов ангиотензина II эпросартан.

Рекомендации

• Препаратами выбора для вторичной профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения следует считать гипотензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангиотензин-рениновых рецепторов (уровень доказательности I).

• Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают частоту повторных нарушений мозгового кровообращения не только у больных с артериальной гипертензией, но и у нормо-тоников в связи с дополнительными ангиопротективными, антиатерогенными и органопротективными свойствами этих препаратов (уровень доказательности I).

• У пациентов, имеющих риск развития гемодинамического инсульта вследствие окклюзирующего или тяжелого сте-нозирующего поражения сонных артерий либо артерий вертебрально-базилярного бассейна, не следует чрезмерно снижать АД (уровень доказательности II).

• Немедикаментозное влияние на артериальную гипертензию должно включать отказ от курения, ограничение приема поваренной соли, снижение избыточной массы тела,

оптимизацию уровня физической активности, ограничение употребления алкоголя, уменьшение действия хронических стрессов, которые сами по себе могут вести к повышению АД (уровень доказательности II).

## Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия включает назначение анти-агрегантных и антикоагулянтных препаратов.

Антиагрегантная терапия

### Больным, перенесшим некардиоэмболический инсульт, показано применение антиагрегантов.

Длительный прием антиагрегантных средств уменьшает риск серьезных сосудистых эпизодов (инфаркта миокарда, инсульта, сосудистой смерти) на 25%. Исследования, оценивающие анти-тромботическую терапию у больных, в анамнезе которых отмечены инсульт или транзиторная ишемическая атака, показали, что данная терапия уменьшает 3-годичный риск серьезных сосудистых эпизодов с 22 до 18%, что эквивалентно предотвращению 40 случаев серьезных сосудистых эпизодов на 1000 пролеченных больных.

Метаанализ данных рандомизированных исследований, изучавших эффективность антиагрегантных средств и их комбинаций, показал, что они обладают приблизительно одинаковым профилактическим действием. На сегодняшний день в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения наиболее изучена эффективность ацетилсалициловой кислоты, дипиридамола, клопидогрела, а также комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола замедленного высвобождения.

• Ацетилсалициловая кислота - наиболее широко применяемый антиагрегантный препарат. Основной механизм действия ацетилсалициловой кислоты - инактивация фермента циклооксигеназы, в результате чего нарушается синтез простагландинов, простациклинов и происходит необратимое нарушение образования тромбоксана А2 в тромбоцитах. Препарат назначают в дозе 75-100 мг/сут (1 мк/кг), выпускают в специальной кишечнорастворимой оболочке или в виде комбинированного препарата с антацидным компонентом.
• Дипиридамол, относимый к производным пиримидина, - конкурентный ингибитор аденозиндезаминазы и адениловой фосфодиэстеразы, который повышает содержание аденозина и цАМФ (циклический аденозинмоно-фосфат) в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, предотвращая инактивацию этих веществ. Дипиридамол назначают в дозе 75-225 мг/сут.

• Клопидогрел - селективный неконкурентный антагонист рецепторов тромбоцитов к аденозиндифосфату, обладающий антитромботическим эффектом за счет прямого необратимого угнетения связывания аденозиндифосфата со своими рецепторами и

последующего предупреждения активации комплекса GP IIb/IIIa, назначается в дозе 75 мг в сутки.

• Агренокс* (25 мг АСК + 200 мг дипиридамола). Уникальность механизма действия агренокса* достигается за счет наличия в капсуле молекул винной кислоты, постепенно растворяющей дипиридамол и способствующей его постепенному высвобождению, в сочетании с быстродействующей АСК. Постоянство кислотности среды, которое обеспечивает винная кислота, позволяет избежать нарушения абсорбции дипиридамола в кишечнике, связанного с колебаниями уровня кислотности желудочного сока, и тем самым улучшить биодоступность препарата. Препарат применяется по 1 капсуле 2 раза в день.

## Рекомендации

• Чтобы предупредить повторное нарушение мозгового кровообращения, необходимо проводить адекватную анти-агрегантную терапию (уровень доказательности I).

• Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг эффективно уменьшает риск повторных церебральных инсультов (уровень доказательности I). Частота желудочно-кишечных кровотечений при терапии ацетилсалициловой кислотой дозозависима, низкие дозы препарата безопасны (уровень доказательности I).

• Дипиридамол в дозе 75-225 мг/сут, наряду с ацетилсалициловой кислотой, эффективен в отношении вторичной профилактики ишемических нарушений (уровень доказательности I). Он может быть препаратом выбора у больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (уровень доказательности II).

• Комбинация ацетилсалициловой кислоты (25 мг) и дипи-ридамола замедленного высвобождения (200 мг) эффективнее, чем прием только ацетилсалициловой кислоты, предотвращает повторное нарушение мозгового кровообращения (уровень доказательности I). Данное сочетание можно рекомендовать в качестве терапии выбора (уровень доказательности I).

• Клопидогрел в дозе 75 мг/сут достоверно более эффективен, чем ацетилсалициловая кислота, для профилактики сосудистых нарушений (уровень доказательности I). Его можно назначать как первый препарат выбора больным при непереносимости ацетилсалициловой кислоты и дипи-ридамола (уровень доказательности IV), а также пациентам высокого риска (при ишемической болезни сердца и/или атеротромботическом поражении периферических артерий, сахарном диабете) (уровень доказательности II).

• Комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг) и клопи-догрела (75 мг) эффективнее, чем монотерапия этими препаратами, предотвращает повторный инсульт. Однако риск возникновения угрожающих жизни кровотечений в 2 раза превышает таковой при монотерапии клопидогрелом или ацетилсалициловой

кислотой (уровень доказательности I). В связи с этим данное сочетание для профилактики повторного инсульта не используется без наличия специальных показаний (перенесенное стентирование сонных артерий, развитие сопутствующего мелкоочагового инфаркта миокарда без образования зубца Q, нестабильная стенокардия).

• Пациентам, не имеющим кардиальных источников эмболии и перенесшим повторный инсульт на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой, прием антикоагулянтов (варфарин) пользы не приносит (уровень доказательности I).

Антикоагулянтная терапия

Причиной каждого шестого ИИ бывают тромбоэмболии из полостей сердца. Мерцательная аритмия - главная причина кардиоэмболических инсультов, риск повторного нарушения мозгового кровообращения при этом составляет 12% в год. Для долговременной вторичной профилактики после перенесенных ТИА и кардиоэмболического ИИ у больных с мерцательной аритмией используют антитромботические препараты.

Препаратом выбора является непрямой антикоагулянт вар-фарин (4-гидроксикумарин), который представляет собой блокатор синтеза в печени витамин К-зависимых фактров свертывания крови (II, VII, IX, X).

Концентрация этих компонентов в крови снижается, замедляя процесс свертывания. Применение варфарина снижает частоту развития ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией, но требует тщательного контроля параметров коагуляции и соответствующей коррекции дозы, которую подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), поддерживаемое на уровне 2-3.

Антагонисты витамина К считаются высокоэффективным средством профилактики инсульта. Однако взаимодействие этих препаратов с пищей и другими лекарственными средствами влияет на их эффективность, заставляет часто определять параметры коагуляции и корректировать дозу. Для многих пациентов такие требования делают лечение антагонистами витамина К трудновыполнимым. На сегодняшний день могут использоваться новые оральные антикоагулянты: ингибитор фактора Ха - ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки, прямые ингибиторы тромбина - дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки (при сниженной клубочковой фильтрации), апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, применение которых обеспечивает стабильный предсказуемый антикоагулянтный эффект и не требует постоянного лабораторного контроля.

## Рекомендации

• Назначение при ишемическом кардиоэмболическом инсульте с целью вторичной профилактики оральных антикоагулянтов.

• Назначение орального антикоагулянта варфарина 1 раз в сутки (в одно и то же время). Перед началом терапии определяют МНО. В дальнейшем контроль МНО каждые 48 нед. Начальная доза для пациентов, которые ранее не принимали варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таблетки) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяют МНО и соответственно полученным показателям назначается поддерживающая доза препарата, обычно составляющая 2,5-7,5 мг/сут (1-3 таблетки). Следует поддерживать уровень значения МНО, соответствующий 2,0-3,0.

• Назначение непрямого антикоагулянта ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки, или дабигатрана этексилата в дозе 150-110 мг 2 раза в сутки, или апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки (не требует контроля МНО).

• Назначение антитромбоцитарных препаратов (АСК 100300 мг/сут) пациентам при наличии противопоказаний к лечению непрямыми антикоагулянтами.

## Гиполипидемическая терапия

Высокое содержание холестерина плазмы крови - значимый фактор риска развития атеросклероза и его ишемических осложнений.

В ряде рандомизированных клинических исследований по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца показано, что терапия гиполипидемическими препаратами - статинами уменьшает частоту развития не только коронарных нарушений, но и церебрального инсульта. Правастатин в дозе 40 мг/сут показал свою эффективность в рандомизированном клиническом исследовании PROSPER, достоверно уменьшая риск коронарной смертности и частоты инфаркта миокарда, на 31% риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения, хотя частота смертельных инсультов не изменилась. Правастатин эффективно предупреждал цереброваскулярные нарушения у пациентов старше 60 лет без артериальной гипертензии и сахарного диабета с фракцией выброса более 40% и у пациентов с ОНМК.
Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HPS продемонстрировали, что симвастатин в дозе 40 мг в сутки существенно снизил риск острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта у больных с широким спектром заболеваний, относящихся к группе высокого риска. В исследовании SPARCL было показано, что назначение аторвастатина в дозе 80 мг/сут эффективно и безопасно даже у больных, перенесших ТИА или инсульт и не имеющих ни ишемической болезни сердца, ни высокого уровня холестерина в сыворотке крови.

Рекомендации

• Пациентам после перенесенного инсульта или ТИА при наличии ишемической болезни сердца, атеросклеротического поражения периферических артерий, сахарного диабета следует назначать лечение, включающее изменение стиля жизни,

диетическое питание и прием гиполипидемических препаратов - статинов (уровень доказательности II).

• Терапия статинами должна быть назначена как можно ранее после перенесенного инсульта или ТИА.

• Достижение целевого уровня холестерин липопротеидов низкой плотности на фоне терапии статинами 1,82,6 ммоль/л или менее либо на 50% изначального уровня.

• Терапию статинами можно начать в течение первых 6 мес после перенесенного инсульта (уровень доказательности II).

• В настоящее время не получено убедительных данных о необходимости применения статинов в остром периоде церебрального инсульта (уровень доказательности I).

• Не отменять принимаемые статины в остром периоде инсульта, так как это может быть связано с увеличением риска смерти и инвалидизации.

• Применение статинов у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, требует особой осторожности. Решение вопроса о таком лечении принимают с учетом всех факторов риска и сопутствующих заболеваний (уровень доказательности II).

## Каротидная эндартерэктомия

В последние годы получены убедительные данные о преимуществах хирургического метода лечения - каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) по сравнению с консервативным лечением у пациентов с гемодинамически значимым сужением сонных артерий (более 70% просвета сосуда). В рандомизированных клинических исследованиях показано, что риск развития церебрального инсульта при хирургических вмешательствах уменьшается с 26 до 9% ко 2-му году и с 16,8 до 2,8% - к 3-му году. Отмечено снижение показателей 10-летней смертности от сердечно-сосудистых нарушений на 19% среди пациентов, подвергшихся каротидной эндартерэктомии. Проводить эту операцию рекомендуется в стационарах, где риск периоперационных осложнений составляет менее 6%.

КЭАЭ является операцией выбора. Однако на сегодняшний день существует соглашение между экспертами, выделяющее категорию пациентов, которым рекомендуется эндоваскулярное вмешательство, так как проведение КЭАЭ у них сопряжено с повышенным риском осложнений.

Эндоваскулярное вмешательство применяется в следующих случаях: когда проведение КЭАЭ затруднено в связи с особым расположением стеноза (локализация стеноза с неудобным доступом для КЭАЭ); имеется высокий риск проведения общей анестезии у пациентов с соматической патологией (тяжелая сердечно-легочная недостаточность, осложненный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия и др.); имеется расслоение внутренней сонной артерии; радиационный стеноз внутренней

сонной артерии; предшествующее облучение или радикальное хирургическое вмешательство на шее; ресте-ноз после КЭАЭ; фибромаскулярная гиперплазия; артериит Такаясу и др.

Рекомендации

• Каротидная эндартерэктомия показана больным со стенозом сонной артерии более 70%, сопровождающимся симптоматикой, в центрах с показателями периоперационных осложнений (все инсульты и смерть) менее 6% (уровень доказательности I).
• КЭАЭ может быть показана больным со стенозом сонной артерии 50-69%, сопровождающимся симптоматикой. В этих случаях каротидная эндартерэктомия наиболее эффективна у мужчин, перенесших полушарный инсульт (уровень доказательности III).

• КЭАЭ не рекомендуется пациентам со стенозом сонной артерии менее 50% (уровень доказательности I).

• До, во время и после операции каротидной эндартерэкто-мии пациентам следует назначать антиагрегантную терапию (уровень доказательности II).

• Пациентам с противопоказаниями к КЭАЭ или при стенозе в хирургически недоступном месте можно выполнить каротидную ангиопластику (уровень доказательности IV).

• Наличие атеротромботической бляшки с неровной (эмбо-логенной) поверхностью повышает риск развития ишемического инсульта в 3,1 раза.

• Больным с рестенозом после каротидной эндартерэктомии можно выполнить каротидную ангиопластику или стенти-рование (уровень доказательности IV).

## Дальнейшее ведение

Больным, перенесшим ТИА или инсульт, должна проводиться вторичная профилактика длительно (пожизненно), а также выполняться программа реабилитационных мероприятий. После выписки из стационара за больным должны наблюдать невролог, терапевт, при необходимости - сосудистый хирург, нейрохирург.

## Прогноз

Прогноз зависит от многих факторов, прежде всего от объема и локализации очага поражения головного мозга, тяжести сопутствующей патологии, возраста больного. Летальность при ишемическом инсульте составляет 15-20%. Наибольшую тяжесть состояния отмечают в первые 3-5 дней, что обусловлено нарастанием отека мозга в области очага поражения. Затем следует период стабилизации или улучшения с постепенным восстановлением нарушенных функций.

## **геморрагический инсульт**

Геморрагический инсульт - любое спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в полость черепа. Однако в клинической практике термин «геморрагический инсульт» используют, как правило, для обозначения внутримозгового кровоизлияния, обусловленного наиболее распространенными сосудистыми заболеваниями головного мозга: гипертонической болезнью, атеросклерозом и амилоидной ангиопатией.

### Этиология и патогенез

Причиной геморрагического инсульта могут быть различные заболевания и патологические состояния: артериальная гипертензия различного генеза, амилоидная ангиопатия, аневризмы и сосудистые мальформации ЦНС, болезни крови (эритремия, тромбофилии), васкулиты, системные заболевания соединительной ткани. Кровоизлияния могут возникать при лечении антикоагулянтами и фибринолитическими средствами, а также при злоупотреблении другими препаратами (например, амфетамин, кокаин).

Наиболее частыми причинами геморрагического инсульта являются гипертоническая болезнь и амилоидная ангиопатия. Патогенез кровоизлияния при этих заболеваниях связан с патологическими изменениями артерий и артериол паренхимы мозга, в связи с чем для них наиболее типичны кровоизлияния с формированием внутримозговых гематом.

### Эпидемиология

Геморрагический инсульт составляет 8-15% всех инсультов. По данным Российской национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), в России ежегодно регистрируют около 40 000 кровоизлияний в мозг.

### Классификация

Внутричерепные кровоизлияния в зависимости от локализации излившейся крови подразделяют на внутримозговые (паренхиматозные), субарахноидальные, вентрикулярные и смешанные (паренхиматозно-вентрикулярные, субарахнои-дально-паренхиматозные, субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные и др.). Вид кровоизлияния в значительной степени зависит от этиологического фактора.

### Внутримозговые гематомы

**Коды по МКБ-10:** I61.0-I61.9. Внутримозговое кровоизлияние.

### Классификация

Внутримозговые гематомы, помимо этиологии, подразделяют по локализации и объему. В подавляющем большинстве случаев (до 90%) гематомы локализуются в

супратенториальных отделах мозга. Различают лобарные, латеральные, медиальные и смешанные внутримозговые гематомы.

• Лобарными называют кровоизлияния, при которых кровь не выходит за пределы коры и белого вещества соответствующей доли (или долей) головного мозга.

• Кровоизлияния в подкорковые ядра (кнаружи от внутренней капсулы) принято обозначать как латеральный инсульт, а кровоизлияния в таламус (кнутри от внутренней капсулы) - как медиальный инсульт.

• Смешанными называют гематомы, распространяющиеся в пределах нескольких анатомических структур. Такие гематомы встречаются наиболее часто.

Гематомы задней черепной ямки составляют около 10% всех внутримозговых гематом. Чаще всего они образуются в мозжечке, реже - в стволе головного мозга, где их «излюбленной» локализацией является мост.

Кровоизлияния в медиальные отделы больших полушарий мозга, а также гематомы задней черепной ямки приблизительно в 30% случаев сопровождаются прорывом крови в желудочковую систему.

Объем внутримозговых гематом при геморрагическом инсульте может варьировать в очень широких пределах - от нескольких миллилитров до 100 мл и более.

## Клиническая картина

Клиническая картина внутримозгового кровоизлияния достаточно типична. Заболевание развивается остро, часто на фоне высокого АД. Характерны сильная головная боль, головокружение, тошнота и рвота, быстрое развитие очаговых симптомов, прогрессирующее снижение уровня бодрствования - от умеренного оглушения до коматозного состояния. Угнетению сознания может предшествовать короткий период психомоторного возбуждения. Субкортикальные кровоизлияния могут проявиться эпилептическим припадком.
Типичными очаговыми симптомами с учетом наиболее частой локализации внутримозговых гематом являются нарушения движений и чувствительности по гемитипу, нарушения речи, гемианопсия, психоэмоциональные расстройства в виде нарушений памяти, критики, поведения. Выраженность очаговых симптомов при паренхиматозных кровоизлияниях зависит главным образом от локализации гематомы. Небольшие гематомы в области внутренней капсулы могут приводить к значительно более грубому очаговому синдрому, чем гематомы большего объема, расположенные в функционально менее значимых отделах мозга.

Тяжесть состояния больного непосредственно после кровоизлияния и в последующие дни зависит прежде всего от выраженности общемозговых и дислокационных симптомов, в свою очередь обусловленных объемом внутримозговой гематомы и ее

расположением. При обширных кровоизлияниях и кровоизлияниях глубинной локализации в клинической картине довольно быстро появляется вторичная стволовая симптоматика, обусловленная дислокацией мозга. Для кровоизлияний в ствол мозга и обширных гематом мозжечка характерно быстрое нарушение сознания и витальных функций. Наиболее тяжело протекают кровоизлияния с прорывом в желудочковую систему. Для них характерны горметонические судороги, гипертермия, быстрое угнетение сознания, развитие стволовых симптомов.

## Течение

Наиболее тяжелым периодом кровоизлияния, особенно при обширных гематомах, бывают первые 2-3 нед болезни. Тяжесть состояния больного на этом этапе обусловлена как самой гематомой, так и нарастающим в первые дни заболевания отеком мозга, что выражается в появлении и прогрессировании общемозговых и дислокационных симптомов. Отек и дислокация мозга становятся основной причиной смерти больных в остром периоде заболевания. Для этого периода типично также присоединение или декомпенсация имевшихся ранее соматических осложнений (пневмония, нарушение функций печени и почек, сахарный диабет и др.). В связи с обездвиженностью больного большую опасность представляет тромбоэмболия легочной артерии. К концу 2-3-й недели у выживших больных начинается регресс общемозговых симптомов, на первый план выходят последствия очагового поражения мозга, в дальнейшем определяющие степень инвалидизации больного.

## Диагностика

Основные методы диагностики при остром нарушении мозгового кровообращения - КТ или МРТ. Эти методы позволяют дифференцировать тип инсульта, определить локализацию и объем внутримозговой гематомы, степень сопутствующего отека и дислокации мозга, наличие и распространенность вен-трикулярного кровоизлияния. Исследование следует выполнить как можно раньше, так как его результаты в значительной степени определяют тактику ведения и лечения больного. Необходимы также повторные Кт-исследования, позволяющие проследить эволюцию гематомы и состояние мозговой ткани. Последнее особенно важно для своевременной коррекции медикаментозной терапии. Оценка данных КТ, как правило, не представляет трудностей, независимо от срока от начала заболевания. Трактовка данных МРТ видится более сложной в связи с изменением характеристик МР-сигнала в зависимости от эволюции гематомы. Наиболее частый ошибочный диагноз - «внутримозговая опухоль с кровоизлиянием».

## Дифференциальная диагностика

Геморрагический инсульт следует дифференцировать прежде всего с ишемическим, так как принципы лечения этих состояний различны. Дифференциальная диагностика

по клиническим данным не всегда возможна, поэтому предпочтительно госпитализировать больных с диагнозом «инсульт» в стационары, оснащенные КТили МРТ-оборудованием. Для ишемического инсульта характерны более медленное нарастание общемозговых симптомов, отсутствие менингеальных симптомов, в ряде случаев - наличие предвестников в виде преходящих нарушений мозгового кровообращения, нарушения сердечного ритма в анамнезе. Определенную помощь в дифференциальной диагностике может оказать люмбальная пункция: при ишемическом инсульте ликвор имеет нормальный состав, при геморрагическом может содержать примесь крови. Необходимо подчеркнуть, что при общем тяжелом состоянии больного люмбальную пункцию лучше не делать или выполнять ее с осторожностью, поскольку выведение ликвора может вызвать дислокацию мозга. Внутримозговые гематомы гипертонического генеза необходимо также дифференцировать от гематом другой этиологии, а также от кровоизлияний в очаг ишемии или опухоль. Большое значение при этом имеют анамнез заболевания, возраст больного, локализация гематомы в веществе мозга. При кровоизлиянии из аневризмы гематомы имеют типичную локализацию - медиобазальные отделы лобной доли при аневризмах передней мозговой/передней соединительной артерии и базальные отделы лобной и височной долей, прилежащие к сильвиевой щели, при аневризмах внутренней сонной или средней мозговой артерии. При МРТ можно также видеть саму аневризму или патологические сосуды артериовенозной маль-формации. При подозрении на разрыв аневризмы или артериовенозной мальформации, на что в первую очередь может указывать молодой возраст больного, необходимо проведение ангиографического обследования.

## Лечение

Лечение больных с внутримозговой гематомой может быть консервативным и хирургическим. Вопрос о тактике лечения необходимо решать на основании результатов комплексного клинико-инструментального обследования и обязательной консультации нейрохирурга.

## Медикаментозная терапия

Принципы консервативного лечения больных с внутримозговыми гематомами соответствуют общим принципам лечения больных с любым видом инсульта. Лечебные мероприятия следует начинать на догоспитальном этапе, оценив в первую очередь адекватность внешнего дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. При признаках дыхательной недостаточности необходима интубация с подключением ИВЛ. В коррекции состояния сердечно-сосудистой системы наибольшее значение имеет нормализация АД: как правило, у больных с геморрагическим инсультом оно резко повышено.

В стационаре необходимо продолжить мероприятия по обеспечению адекватного внешнего дыхания и оксигенации крови, нормализации функций сердечно-сосудистой системы, поддержанию водно-электролитного баланса. Важнейшей задачей являются профилактика и терапия отека мозга. Рекомендуется также применение гемостатических препаратов и препаратов, уменьшающих проницаемость сосудистой стенки. Необходима профилактика тромбоэмболии. Большое значение имеет тщательный уход за больным.

При коррекции АД следует избегать его резкого и значительного снижения, так как это может привести к снижению перфузионного давления, особенно в условиях внутричерепной гипертензии. Рекомендуют поддерживать среднее АД на уровне 130 мм рт.ст. Для снижения внутричерепного давления используют осмодиуретики в сочетании с салуре-тиками при условии контроля электролитов крови не реже 2 раз в сутки, барбитураты, внутривенное введение коллоидных растворов. Использование глюкокортикоидов неэффективно. Медикаментозную терапию необходимо проводить в условиях мониторинга основных показателей, характеризующих состояние цереброваскулярной системы и жизненно важных функций. Объем мониторинга зависит от степени тяжести больного.

При лечении больного с внутримозговой гематомой необходимо учитывать, что гипертоническая болезнь приводит к поражению не только сосудистой системы мозга, но и других органов и систем. Больные с гипертонической болезнью часто имеют различные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, атеросклероз, ожирение), поэтому для больных с внутримозговой гематомой характерно быстрое присоединение различных соматических осложнений.

## Хирургическое лечение

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся целесообразности хирургического лечения внутримозговых гематом, единого мнения по этому вопросу нет. Решение о показаниях к удалению гематомы зависит от многих факторов. Наиболее важные из них - объем и локализация излившейся крови в сочетании с состоянием больного. При обосновании операции основная цель - спасение жизни больного, поэтому большинство вмешательств выполняют в ближайшие сроки после кровоизлияния. В некоторых случаях показанием к операции может служить более эффективное восстановление очаговых неврологических нарушений. Подобные операции могут быть отсроченными.

Сравнительный анализ результатов консервативного и хирургического лечения показал, что при супратенториальных гематомах объемом до 30 мл хирургическое лечение нецелесообразно независимо от локализации гематомы, так как гематомы небольшого объема редко бывают причиной витальных нару-

шений. При гематомах объемом более 60 мл исход в целом хуже при консервативном лечении.

Наиболее сложно определить показания к операции при гематомах среднего объема (30-60 мл). В этих случаях прогностически значимыми могут быть степень нарушения сознания, выраженность дислокационных симптомов, локализация гематомы, выраженность перифокального отека мозга, наличие сопутствующего вентрикулярного кровоизлияния. Противопоказанием к операции считают коматозное состояние, особенно с выраженным нарушением стволовых функций, так как при попытках оперировать таких больных неблагоприятный исход (смерть или вегетативное состояние) достигает 100%. Неблагоприятна локализация гематом в глубинных структурах, а также объем гематомы более 100 мл.

При гематомах мозжечка показания к операции шире, так как гематомы этой локализации могут приводить к быстрому нарушению витальных функций.

Таким образом, хирургические вмешательства, направленные на удаление внутримозговой гематомы, показаны преимущественно больным с лобарными или латеральными гематомами объемом более 50 мл, а также больным с гематомами мозжечка.

Удаление гематомы может проводиться как открытым способом путем энцефалотомии, так пункционно-аспирационным методом, который может быть дополнен дробным введением фибринолитиков. Последний метод показан при отсутствии выраженной дислокации мозга и стабильном состоянии больного. Помимо удаления гематом, может возникнуть необходимость в дренировании желудочков. Наложение наружных вентрикулярных дренажей показано при массивном вентрикулярном кровоизлиянии, окклюзионной водянке у больных с гематомами мозжечка, а также для контроля внутричерепного давления. При неконтролируемом отеке мозга после удаления гематомы возможно проведение декомпрессивной трепанации.

## Прогноз

Прогноз при геморрагическом инсульте в целом неблагоприятен. Общая летальность достигает 60-70%, после удаления внутримозговых гематом - 50%. Основными причинами смерти как оперированных, так и неоперированных больных бывают нарастающий отек и дислокация мозга (30-40%) и рецидив кровоизлияния (10-20%). Примерно $^2/_3$ больных, перенесших инсульт, остаются инвалидами. Основными факторами, определяющими исход заболевания, считают объем гематомы, сопутствующий прорыв крови в желудочки, локализацию гематомы в стволе мозга, предшествующий прием антикоагулянтов, предшествующее заболевание сердца, пожилой возраст.

## Профилактика

Неблагоприятные исходы геморрагического инсульта еще раз подчеркивают важнейшее значение профилактики заболевания. Основные мероприятия в этом направлении заключаются в раннем выявлении и адекватном медикаментозном лечении больных, страдающих гипертонической болезнью, а также в устранении факторов риска гипертонической болезни и инсульта: курения, сахарного диабета, гиперхолестеринемии и приема больших доз алкоголя. Эти меры уменьшают риск инсульта на 40-50%.

## субарахноидальное кровоизлияние

Субарахноидальное кровоизлияние - один из видов внутричерепного кровоизлияния, при котором кровь распространяется в субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга. Различают субарахноидальное кровоизлияние при ЧМТ и нетравматическое, или спонтанное, субарахноидальное кровоизлияние.

**Коды по МКБ-10:** I60.0-I60.9. Субарахноидальное кровоизлияние.

## Эпидемиология

По данным регистров инсульта разных стран, количество субарахноидальных кровоизлияний составляет 14-20 случаев на 100 000 населения в год. Доля субарахноидального кровоизлияния среди других видов инсульта не превышает 5%. Субарахноидальное кровоизлияние может случиться в любом возрасте, однако наиболее часто оно происходит в 40-60 лет.

## Этиология

Причины субарахноидального кровоизлияния многообразны, но наиболее часто (70-80% случаев) оно бывает следствием разрыва аневризм церебральных сосудов. Заболевания, при которых возможно развитие субарахноидального кровоизлияния, перечислены ниже.

• Первичные сосудистые заболевания ЦНС:

= артериальные аневризмы церебральных сосудов;

= сосудистые мальформации ЦНС (артериовенозные мальформации, каверномы, артериовенозные фистулы);

= аномалии сосудистой системы мозга (болезнь Нисимото, расслаивающие аневризмы церебральных сосудов).

• Вторичная сосудистая патология ЦНС:

= артериальная гипертензия;

= васкулиты;

= болезни крови;

= нарушение свертывающей системы крови при приеме антикоагулянтов, антиагрегантов и других лекарственных препаратов.

В случаях когда не удается установить этиологию кровоизлияния, используют понятие «субарахноидальное кровоизлияние неясного генеза». На долю таких кровоизлияний приходится около 15%.

## Классификация

Субарахноидальные кровоизлияния классифицируют по этиологическому фактору (см. выше) и по распространенности. Последнее возможно только на основании данных КТ или МРТ. При этом учитывают как массивность кровоизлияния, так и его сочетание с другими компонентами внутричерепного кровоизлияния - паренхиматозным и вентрикулярным. В зависимости от этого фактора выделяют изолированное субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное, суба-рахноидально-вентрикулярное и субарахноидально-паренхи-матозно-вентрикулярное кровоизлияния. В мировой практике широкое распространение получила классификация субарахноидальных кровоизлияний, предложенная M. Fisher (1980). Она характеризует распространенность субарахноидального кровоизлияния по результатам КТ (табл. 9.1).

**Таблица 9.1.** Классификация кровоизлияния по M. Fisher (1980)

| Градация | Кровь по КТ |
|---|---|
| 1 | Нет признаков крови |
| 2 | Диффузные или вертикальные сгустки толщиной менее 1 мм |
| 3 | Локальный сгусток или вертикальные слои толщиной более 1 мм |
| 4 | Внутримозговой или внутрижелудочковый сгусток при наличии либо отсутствии диффузного субарахноидального кровоизлияния |

## Клиническая картина

Субарахноидальное кровоизлияние развивается остро, без каких-либо предвестников, и характеризуется возникновением внезапной интенсивной диффузной головной боли по типу «удара», «растекания горячей жидкости в голове», тошноты, рвоты. Типичны кратковременная утрата сознания и быстрое развитие менингеального синдрома при отсутствии очаговых неврологических расстройств. Длительная утрата сознания свидетельствует о тяжелом кровоизлиянии, как правило, с прорывом крови в желудочковую систему, а быстрое присоединение очаговых симптомов - о субарахноидально-паренхиматозном кровоизлиянии.

Менингеальные симптомы - основной дифференциально-диагностический признак субарахноидального кровоизлияния. В зависимости от массивности субарахноидального кровоизлияния они могут быть выражены в разной степени и сохраняться от нескольких суток до 3-4 нед.

Наряду с развитием неврологической симптоматики субарахноидальное кровоизлияние может сопровождаться различными висцеровегетативными нарушениями. Наиболее часто в момент кровоизлияния фиксируют повышение АД. Повышение АД - реакция на стрессовую ситуацию, одновременно имеющая компенсаторный характер, обеспечивая поддержание церебрального перфузионного давления в условиях внутричерепной гипертензии, возникающей в момент субарахноидального кровоизлияния. Высокое АД в момент кровоизлияния, особенно у больных, страдающих артериальной гипертензией, может стать причиной ошибочной трактовки острого состояния как гипертонического криза. В случаях тяжелого субарахноидального кровоизлияния могут возникать нарушения сердечной деятельности и дыхания.

В острой стадии субарахноидального кровоизлияния нередко отмечают повышение температуры тела, вплоть до фебрильных значений, а также развитие лейкоцитоза. Эти симптомы могут быть неверно истолкованы как признаки инфекционного заболевания.
Тяжесть состояния больного в момент субарахноидального кровоизлияния и дальнейшее течение болезни зависят в первую очередь от массивности кровоизлияния и его этиологии. Наиболее тяжело протекают субарахноидальные кровоизлияния при разрыве аневризм сосудов мозга.

## Диагностика

Клинический диагноз субарахноидального кровоизлияния необходимо подтвердить инструментальными исследованиями. Наиболее надежным и доступным методом диагностики субарахноидального кровоизлияния до настоящего времени остается люмбальная пункция. Ликвор при субарахноидальном кровоизлиянии интенсивно окрашен кровью. Примесь крови в ликворе, постепенно уменьшаясь, сохраняется в течение 1-2 нед от начала болезни. В дальнейшем ликвор приобретает ксантохромную окраску. Больным в бессознательном состоянии люмбальную пункцию следует проводить с большой осторожностью в связи с риском дислокации мозга.

В последние годы методом выбора в диагностике субарахноидального кровоизлияния стала КТ. КТ не только обнаруживает и оценивает распространенность крови в субарахноидальном пространстве, но и позволяет получить информацию о наличии вентрикулярного и паренхиматозного компонентов кровоизлияния, отека и дислокации мозга, состоянии ликвор-ной системы. Без этих данных правильное ведение больного с субарахноидальным кровоизлиянием на современном этапе развития нейрохирургии невозможно. В некоторых случаях уже при обычной КТ можно установить или предположить причину кровоизлияния. Современные компьютерные томографы позволяют также выполнить высококачественное

исследование сосудистой системы мозга (КТ-ангиографию), что обеспечивает более чем 95% точность диагностики источника кровотечения.

При КТ-диагностике субарахноидального кровоизлияния необходимо учитывать, что информативность метода находится в прямой зависимости от времени, прошедшего после кровоизлияния, что обусловлено изменением рентгеноконтрастных свойств излившейся крови. Уже через неделю после субарахноидального кровоизлияния кровь в субарахноидальном пространстве видна лишь в половине случаев. В связи с этим при негативных данных КТ больным с клинической картиной субарахноидального кровоизлияния необходима диагностическая люмбальная пункция.
Диагностика субарахноидального кровоизлияния с помощью МРТ менее точна в связи с быстрыми изменениями интенсивности сигнала, обусловленными трансформацией молекул гемоглобина в излившейся крови. Однако при отсутствии КТ можно с успехом использовать МРТ не только для диагностики субарахноидального кровоизлияния, но и для определения источника кровотечения (МРТ-ангиография).

Для диагностики ангиоспазма - одного из осложнений субарахноидального кровоизлияния - применяют транскраниальную ультразвуковую допплерографию. Это исследование позволяет выявить спазм сосудов основания мозга, определить его распространенность и выраженность.

## Лечение

Первичную госпитализацию больных с клинической картиной субарахноидального кровоизлияния экстренно осуществляют в первичные сосудистые отделения или региональные сосудистые центры, сеть которых к настоящему времени функционирует на всей территории РФ. В стационаре необходимо провести КТ (МРТ) головного мозга для верификации субарахноидального кровоизлияния и одномоментное неинвазивное исследование сосудистой системы мозга (КТ-, МРТ-ангиографию). При отсутствии признаков кровоизлияния на КТ (МРТ) или при недоступности этих методов следует выполнить люмбальную пункцию.

Дальнейшая тактика ведения больного зависит от результатов инструментального исследования.

## Лечебная тактика

При выявлении церебральных аневризм (самая частая и опасная причина субарахноидального кровоизлияния) либо другой сосудистой патологии, требующей нейрохирургического вмешательства, решение о сроках и методах операции принимают индивидуально в зависимости от вида патологии, общего состояния пациента, возраста, тяжести имеющегося неврологического дефицита, распространенности кровоизлияния, выраженности сопутствующего кровоизлиянию ангиоспазма, оснащенности стационара и опыта специалистов.

При отсутствии показаний к операции проводят медикаментозную терапию. Основными задачами становятся стабилизация состояния больного, поддержание гомеостаза, профилактика рецидива субарахноидального кровоизлияния, профилактика и лечение сосудистого спазма и ишемии мозга, специфическая терапия заболевания, ставшего причиной кровоизлияния. Объем терапии зависит от тяжести состояния больного.

Рекомендации

• Охранительный режим.

• Поднятие головного конца кровати на 30°.

• Аналгезия и седация при возбуждении и проведении всех манипуляций.

• Поддержание нормотермии.

• Установка желудочного зонда больным, находящимся в состоянии оглушения или комы, из-за угрозы возможной аспирации.

• Установка мочевого катетера больным, находящимся в состоянии оглушения или комы.

• Назначение антиконвульсантов в случаях эпилептиформного припадка в момент кровоизлияния.

**Нормализация дыхания и газообмена. Нормализация и поддержание стабильной гемодинамики.** Больным без нарушения сознания интубацию и вспомогательную ИВЛ проводят при наличии клинических признаков дыхательной недостаточности: цианоза, тахипноэ более 40 в минуту, при показателях $p_aO_2$ менее 70 мм рт.ст. Больных с нарушенным сознанием (сопор, кома) следует интубировать и перевести на ИВЛ ввиду опасности развития гипоксии и аспирации. Рекомендуемый уровень систолического АД - 120-150 мм рт.ст. При артериальной гипертензии используют пероральные и внутривенные гипотензивные препараты. При возникновении артериальной гипотензии необходимо поддерживать нормоволемическое или умеренно гиперволемическое состояние (центральное венозное давление 6-12 см вод.ст.), этого достигают инфузией коллоидных и кристаллоидных растворов.

**Терапия отека мозга.** При клинических и КТ-признаках нарастающего отека мозга, угрожающих развитием дислокационного синдрома, наряду с перечисленными выше мероприятиями применяют осмодиуретики (15% маннитол) в сочетании с салуретиками (фуросемид). Лечение необходимо проводить под контролем электролитного состава крови (не реже 2 раз в сутки). Лечение отека мозга, особенно у тяжелых больных, желательно проводить в условиях контроля внутричерепного

давления с использованием вентрикулярных, паренхиматозных или субдуральных датчиков.

**Профилактика и терапия церебрального ангиоспазма и ишемии мозга.** Применяют блокаторы кальциевых каналов (нимодипин) в таблетированной форме по 60 мг каждые 4 ч перорально. Лечение следует начинать до появления инструментальных или клинических признаков ангиоспазма, так как при уже развившемся спазме препарат неэффективен. При лечении ангиоспазма и его последствий большое значение имеет поддержание адекватной перфузии мозговой ткани. Этого можно достичь с помощью метода так называемой 3Н-терапии (артериальная гипертензия, гиперволемия, гемодилюция) или ее элементов. При развитии сегментарного симптоматического спазма положительный эффект можно обеспечить с помощью баллонной ангиопластики в сочетании с внутриартериальным введением папаверина.

## Прогноз

Исход заболевания зависит от многих факторов. Наиболее значимый из них - этиология кровоизлияния. Субарахноидальное кровоизлияние из артериальной аневризмы сопровождается высокими летальностью и частотой повторного кровоизлияния. При отсутствии хирургического лечения аневризмы до 60% больных погибают в течение 1-го года от начала болезни. При своевременном хирургическом лечении аневризмы риск летального исхода уменьшается втрое. При субарахноидальном кровоизлиянии другой этиологии прогноз, как правило, благоприятен.

## субдуральные гематомы

Субдуральная гематома - скопление крови, расположенное между твердой и паутинной мозговыми оболочками и вызывающее сдавление головного мозга.

## Эпидемиология

Подавляющее большинство субдуральных гематом образуется в результате ЧМТ. Значительно реже они возникают при сосудистой патологии головного мозга (гипертоническая болезнь, артериальные аневризмы, артериовенозные мальформации и т.д.) либо вследствие приема антикоагулянтов. Изолированные субдуральные гематомы составляют приблизительно $^2/_5$ общего числа внутричерепных кровоизлияний и занимают первое место среди различных видов гематом. Среди пострадавших с ЧМТ острая субдуральная гематома составляет 1-5%, достигая 9-22% при тяжелой ЧМТ. Субдуральные гематомы преобладают у мужчин по сравнению с женщинами (3:1), их встречают во всех возрастных категориях, но чаще у пациентов старше 40 лет.

## Этиология и патогенез

Субдуральные гематомы развиваются при травме головы различной степени тяжести. Для острых субдуральных гематом более характерна тяжелая ЧМТ, для подострых и хронических - относительно легкая травма. В отличие от эпидуральных, субдуральные гематомы формируются не только на стороне приложения травмирующего агента, но и на противоположной стороне (приблизительно с той же частотой).

Механизмы образования субдуральных гематом различны. Гомолатеральные гематомы возникают при воздействии травмирующего агента с небольшой площадью приложения на неподвижную или малоподвижную голову, обусловливая локальный ушиб мозга и разрыв пиальных или корковых сосудов в области травмы.

Образование субдуральных гематом, контралатеральных месту приложения травмирующего агента, обычно обусловлено смещением мозга, возникающим при ударе головой, находящейся в сравнительно быстром движении, о массивный неподвижный или малоподвижный предмет (падение с относительно большой высоты, с движущегося транспорта на мостовую, столкновение автомашин, мотоциклов, падение навзничь и т.д.). При этом разрываются так называемые мостовые вены, впадающие в верхний сагиттальный синус.
Кроме того, контралатеральные субдуральные гематомы могут возникать при воздействии травмирующего агента, имеющего широкую площадь приложения, на фиксированную голову, когда происходит не столько локальная деформация черепа, сколько смещение мозга, часто с разрывом вен, впадающих в сагиттальный синус (удар бревном, падающим предметом, снежной глыбой, бортом автомашины и т.д.). Нередко в образовании субдуральных гематом одновременно участвуют разные механизмы, что объясняет значительную частоту их двустороннего расположения.

## Клиническая картина

Клиническая картина складывается из общемозговых, локальных и вторичных стволовых симптомов, что обусловлено компрессией и дислокацией мозга с развитием внутричерепной гипертензии. Типично наличие так называемого «светлого» промежутка - времени после травмы, когда клинические проявления субдуральной гематомы отсутствуют. Продолжительность «светлого» промежутка (развернутого или стертого) при суб-дуральных гематомах колеблется в очень широких пределах - от нескольких минут и часов (при остром их развитии) до нескольких дней (при подостром развитии). При хроническом течении этот промежуток может достигать нескольких недель, месяцев и даже лет. В таких случаях клинические проявления гематомы могут быть спровоцированы самыми различными факторами: дополнительной травмой, колебаниями АД и др.

При сопутствующих ушибах головного мозга «светлый» промежуток часто отсутствует. При субдуральных гематомах ярче, чем при эпидуральных, бывают выражены волнообразность и постепенность в изменении состояния сознания. Однако иногда больные внезапно впадают в коматозное состояние, как и при эпидуральных гематомах.

Таким образом, часто описываемая при характеристике клинического течения субдуральной гематомы трехфазность расстройств сознания (первичная потеря сознания после травмы, его восстановление на какой-то период и последующее повторное выключение) может отсутствовать.
В отличие от эпидуральных гематом, при которых нарушения сознания протекают в основном по стволовому типу, при субдуральных гематомах, особенно при подострых и хронических, нередко отмечают дезинтеграцию сознания по корковому типу с развитием аментивных, онейроидных, делириеподобных состояний, нарушений памяти с чертами корсаковского синдрома, а также «лобной психики» со снижением критики к своему состоянию, аспонтанностью, эйфорией, нарушением поведения.

В клинической картине субдуральных гематом часто отмечают психомоторное возбуждение. При субдуральных гематомах несколько чаще, чем при эпидуральных, возможны эпилептические припадки. Преобладают генерализованные судорожные пароксизмы.

Головная боль - почти постоянный симптом у больного с субдуральной гематомой. Наряду с цефалгией, имеющей оболочечный оттенок (иррадиация боли в глазные яблоки, затылок, болезненность при движениях глаз, светобоязнь и т.д.), и объективизируемой локальной болезненностью при перкуссии черепа, при субдуральных гематомах гораздо чаще, чем при эпидуральных, встречают и диффузные гипертензионные головные боли, сопровождающиеся ощущением «распирания» головы. Периоду усиления головных болей при субдуральной гематоме нередко сопутствует рвота.

Приблизительно в половине наблюдений при субдураль-ных гематомах регистрируют брадикардию. При субдуральных гематомах, в отличие от эпидуральных, застойные явления на глазном дне бывают более частым компонентом компрессионного синдрома. У больных с хроническими гематомами можно выявить застойные диски со снижением остроты зрения и элементами атрофии диска зрительного нерва. Необходимо отметить, что в связи с тяжелыми сопутствующими ушибами головного мозга субдуральные гематомы, прежде всего острые, нередко сопровождаются стволовыми нарушениями в виде расстройств дыхания, артериальной гиперили гипотензии, ранней гипертермии, диффузных изменений мышечного тонуса и рефлекторной сферы.

Среди очаговых признаков при субдуральных гематомах наиболее важную роль играет односторонний мидриаз со снижением или утратой реакции зрачка на свет. Мидриаз, гомо-латеральный субдуральной гематоме, встречают в половине наблюдений (а при острых субдуральных гематомах - в $^{2}/_{3}$ случаев), что значительно превышает количество аналогичных находок при эпидуральных гематомах. Расширение зрачка на стороне, противоположной гематоме, отмечают гораздо реже, оно бывает обусловлено ушибом противоположного полушария или ущемлением противоположной гематоме ножки мозга в отверстии мозжечкового намета. При острой субдуральной гематоме преобладает предельное расширение гомолатерального зрачка с утратой его реакции на свет. При подострых и хронических субдуральных гематомах мидриаз чаще бывает умеренным и динамичным. Нередко изменение диаметра зрачка сопровождается птозом верхнего века на той же стороне, а также ограничением подвижности глазного яблока, что может указывать на краниобазальный корешковый генез глазодвигательной патологии.

Пирамидный гемисиндром при острой субдуральной гематоме, в отличие от эпидуральной, по диагностической значимости уступает мидриазу. При субдуральных гематомах в «чистом виде» пирамидный гемисиндром обычно характеризуется анизорефлексией, небольшим повышением тонуса и умеренным снижением силы в контралатеральных конечностях. Если пирамидный гемисиндром достигает степени глубокого пареза или паралича, это, как правило, обусловлено сопутствующим ушибом головного мозга.

При субдуральных гематомах пирамидный синдром чаще, чем при эпидуральных, оказывается гомолатеральным или двусторонним вследствие сопутствующего ушиба или дислокации мозга. Дифференциации причины помогает быстрое значительное уменьшение дислокационного гемипареза при регрессе ущемления ствола и сравнительная стабильность гемисиндрома вследствие ушиба мозга. Следует также помнить, что билатеральность пирамидной и другой очаговой симптоматики может быть обусловлена двусторонним расположением субдуральных гематом.
Расстройства чувствительности по частоте значительно уступают пирамидным симптомам, но все же при субдураль-ных гематомах они возникают чаще, чем при эпидуральных. Удельный вес экстрапирамидной симптоматики при субдураль-ных гематомах, особенно хронических, сравнительно велик.

Обнаруживают пластические изменения мышечного тонуса, общую скованность и замедленность движений, рефлексы орального автоматизма и хватательный рефлекс.

## Классификация

Субдуральные гематомы по течению разделяют на острые, подострые и хронические. К острым относят гематомы, при которых сдавление мозга клинически проявляется в 1-е-3-и сутки после ЧМТ, к подострым - на 4-10-е сутки, а к хроническим -

манифестирующие через 2 нед и более после травмы. Методы неинвазивной визуализации показали, что эти сроки весьма условны, тем не менее деление на острые, подострые и хронические субдуральные гематомы сохраняет свое клиническое значение.

## Острая субдуральная гематома

Острая субдуральная гематома приблизительно в половине наблюдений проявляется картиной компрессии головного мозга в первые 12 ч после травмы. Следует выделять три основных варианта развертывания клинической картины острых субду-ральных гематом.

Классический вариант

Классический вариант встречают редко. Он характеризуется трехфазным изменением состояния сознания (первичная утрата в момент травмы, развернутый «светлый» промежуток и вторичное выключение сознания).

В момент ЧМТ отмечают непродолжительную потерю сознания, в ходе восстановления которого наблюдают лишь умеренное оглушение либо его элементы.

В период светлого промежутка, длящегося от 10-20 мин до нескольких часов, изредка до 1-2 сут, больные жалуются на головную боль, тошноту, головокружение. При адекватности поведения и ориентировке в окружающей обстановке возможны быстрая истощаемость и замедление интеллектуально-мнестических процессов. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует или минимальна.
В дальнейшем происходит углубление оглушения с появлением повышенной сонливости или психомоторного возбуждения. Больные становятся неадекватными, резко усиливается головная боль, возникает повторная рвота. Отчетливо проявляется очаговая дислокационная симптоматика в виде гомолатераль-ного мидриаза, контралатеральных пирамидной недостаточности и расстройств чувствительности. Наряду с выключением

сознания развивается вторичный стволовой синдром с брадикардией, повышением АД, изменением ритма дыхания, двусторонними вестибулоглазодвигательными и пирамидными нарушениями, тоническими судорогами.

Вариант со стертым «светлым» промежутком

Этот вариант обычно наблюдают при сочетании субду-ральной гематомы с тяжелыми ушибами головного мозга. Первичная утрата сознания часто достигает степени комы. Выражена очаговая и стволовая симптоматика, обусловленная первичным повреждением мозга. В дальнейшем отмечают частичное восстановление сознания. У пострадавшего, вышедшего из комы, иногда отмечают психомоторное возбуждение, поиски анталгического положения. Нередко удается выявить головную боль,

выражены менингеальные симптомы. Этот стертый «светлый» промежуток, длящийся от нескольких минут до суток, сменяется повторным выключением сознания до сопора или комы с развитием дислокационных стволовых симптомов.

Вариант без «светлого» промежутка

Вариант без «светлого» промежутка встречают часто, обычно при множественных тяжелых повреждениях мозга. Сопор (а чаще кома) с момента травмы до операции или гибели больного не претерпевает какой-либо существенной положительной динамики.

## Подострая субдуральная гематома

Подострая субдуральная гематома характеризуется сравнительно медленным развертыванием компрессионного синдрома и значительно большей продолжительностью «светлого» промежутка. Тяжесть травмы при ней нередко уступает таковой при острой гематоме - в большинстве случаев она возникает при относительно легких травмах головы.
Подострую гематому часто расценивают как сотрясение или ушиб головного мозга, а иногда и как нетравматическое заболевание (грипп, менингит, спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, алкогольная интоксикация и др.). Трехфазность в изменении сознания гораздо более характерна для подострой субдуральной гематомы, чем для острой. Длительность первичной потери сознания у большинства пострадавших колеблется от нескольких минут до часа. Наступающий затем «светлый» промежуток может длиться до 2 нед. Во время «светлого» промежутка пострадавшие находятся в ясном сознании либо присутствуют лишь элементы оглушения. Неврологическая симптоматика нередко минимальна, иногда она проявляется каким-либо одним симптомом.

Динамика вторичного выключения сознания вариабельна. Возможны волнообразные колебания сознания в пределах оглушения различной степени, а иногда и сопора. В других случаях вторичное выключение сознания развивается постепенно на протяжении часов и дней, реже - с бурным входом в кому. Вместе с тем среди пострадавших с субдуральными гематомами встречаются больные, у которых при нарастании очаговых симптомов компрессии мозга нарушение сознания длительно остается в пределах умеренного оглушения.

Подострая субдуральная гематома нередко проявляется психомоторным возбуждением, снижением критики, дезориентировкой в месте и времени, неадекватностью поведения. В связи с доступностью больных контакту более ярко, чем при острых гематомах, выступает нарастающая головная боль, играя роль основного симптома. Важным компонентом диагноза компрессионного синдрома становятся застойные явления на глазном дне. Они имеют тенденцию первоначально развиваться на стороне расположения гематомы.

Стволовые симптомы при подострой субдуральной гематоме встречают гораздо реже, чем при острой, по своему генезу они почти всегда бывают вторичными. Среди латерализацион-ных признаков наиболее значимы гомолатеральный мидриаз и контралатеральная пирамидная недостаточность. Следует учитывать, что в фазе грубой клинической декомпенсации расширение зрачка может появиться и на противоположной гематоме стороне. Пирамидный гемисиндром при подострых субдуральных гематомах обычно выражен умеренно и гораздо реже, чем при острых гематомах, бывает двусторонним. Благодаря доступности больного контакту почти всегда удается обнаружить очаговую полушарную симптоматику, даже если она мягкая или избирательно представлена расстройствами чувствительности, полей зрения, а также нарушениями высших корковых функций. При локализации гематом над доминантным полушарием в половине случаев возникают афатические нарушения. У части больных развиваются фокальные судороги на противоположной стороне тела.

## Хронические субдуральные гематомы

К хроническим относят субдуральные гематомы, если они обнаружены через 14 сут и более после ЧМТ. Однако их главная отличительная особенность - не срок верификации, а образование капсулы, придающей известную автономность в сосуществовании с головным мозгом и определяющей всю последующую патофизиологическую и клиническую динамику.

## Диагностика

При распознавании субдуральной гематомы часто приходится преодолевать затруднения, обусловленные многообразием форм клинического проявления и течения. В случаях когда субдуральная гематома не сопровождается тяжелыми сопутствующими повреждениями головного мозга, ее диагностика основывается на трехфазном изменении сознания: первичной утрате в момент травмы, «светлом» промежутке, повторном выключении сознания, обусловленном компрессией головного мозга.

Решающую роль в распознавании субдуральной гематомы и уточнении ее локализации, размеров, влияния на мозг играют КТ и МРТ.

Острая субдуральная гематома на компьютерной томограмме обычно характеризуется серповидной зоной гомогенного повышения плотности. В большинстве случаев субдуральная гематома распространяется на все полушарие или большую его часть. Нередко субдуральные гематомы могут быть двусторонними, а также распространяться в межполушарную щель и на намет мозжечка. Со временем в результате разжижения содержимого гематомы, распада пигментов крови происходит постепенное снижение ее плотности, затрудняющее диагностику, особенно в тех случаях, когда коэффициенты абсорбции измененной крови и окружающего мозгового вещества становятся одинаковыми. Изоденсивными субдуральные гематомы

становятся в течение 1-6 нед. Диагноз тогда основывается на вторичных признаках, таких как сдавление или медиальное смещение конвекситаль-ных субарахноидальных борозд, сужение гомолатерального бокового желудочка и дислокация срединных структур. После изоденсивной фазы следует фаза пониженной плотности, в ней коэффициент абсорбции излившейся крови приближается к плотности ликвора. При субдуральной гематоме встречают феномен седиментации: нижняя часть гематомы в результате осаждения высокоплотных элементов крови гиперденсивная, а верхняя - изоили гиподенсивная.

При субдуральных гематомах на томограмме преобладают признаки уменьшения внутричерепных резервных пространств: сужение желудочковой системы, сдавление конвекситальных субарахноидальных щелей, умеренная или выраженная деформация базальных цистерн. Значительное смещение срединных структур сопровождается развитием дислокационной гидроцефалии, сочетающейся с компрессией субарахноидальных пространств. При локализации гематомы в задней черепной ямке развивается острая окклюзионная гидроцефалия.

После удаления субдуральной гематомы происходит нормализация положения и размеров желудочковой системы, цистерн основания мозга и субарахноидальных щелей.

На МРТ-изображениях при острых субдуральных гематомах возможна низкая контрастность изображения вследствие отсутствия метгемоглобина. В 30% случаев хронические суб-дуральные гематомы выглядят гипоили изоденсивными на томограммах в режиме T1, но практически все они характеризуются повышенной интенсивностью сигнала в режиме T2. В случаях повторных кровоизлияний в подострые или хронические субдуральные гематомы отмечают гетерогенность их структуры. Капсула хронических гематом, как правило, интенсивно накапливает контрастное вещество, что позволяет дифференцировать их от гигром и арахноидальных кист. МРТ дает возможность успешно выявлять субдуральные гематомы, изоденсивные при КТ. МРТ также имеет преимущества при плоскостных субдуральных гематомах, особенно если они заходят в межполушарную щель или распространяются базально.

## Лечение

Лечение субдуральных гематом может быть консервативным и хирургическим. Выбор тактики зависит от объема гематомы, фазы ее развития и состояния больного.

## Хирургическое лечение

Абсолютные показания к хирургическому лечению следующие.

• Острая субдуральная гематома, вызывающая сдавление и смещение мозга. Операцию необходимо провести в максимально сжатые сроки после травмы. Чем раньше удалена субдуральная гематома, тем лучше исход.

• Подострая субдуральная гематома при нарастании очаговой симптоматики и/или признаках внутричерепной гипертензии.

В остальных случаях решение об операции принимают на основании совокупности клинических и рентгенологических данных.

## Медикаментозное лечение

Пострадавшие с субдуральной гематомой в ясном сознании при толщине гематомы менее 10 мм, смещении срединных структур не более 3 мм, без сдавления базальных цистерн обычно не нуждаются в хирургическом вмешательстве.

У пострадавших, находящихся в сопоре или коме, при стабильном неврологическом статусе, отсутствии признаков сдавления ствола мозга, внутричерепном давлении, не превышающем 25 мм рт.ст., и объеме субдуральной гематомы не более 40 мл допустимо проведение консервативной терапии при динамическом клиническом, КТ- и МРТ-контроле.

Резорбция плоскостной субдуральной гематомы, как правило, происходит в течение месяца. В некоторых случаях вокруг гематомы образуется капсула и гематома трансформируется в хроническую. Если при динамическом наблюдении постепенная трансформация субдуральной гематомы в хроническую сопровождается ухудшением состояния больного или нарастанием головных болей, появлением застоя на глазном дне, возникает необходимость хирургического вмешательства путем закрытого наружного дренирования.

## хроническая недостаточность мозгового кровообращения

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) - медленно прогрессирующая дисфункция мозга, возникшая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей неполноценности церебрального кровоснабжения. В отечественной неврологической практике для обозначения хронической формы цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) часто используется синоним ХНМК - дисциркуляторная энцефалопатия .

**Коды по МКБ-10.** ХНМК следует кодировать в рубрике I67. Другие цереброваскулярные заболевания: I67.8. Другие уточненные цереброваскулярные заболевания, подрубрика «Ишемия мозга (хроническая)» и I67.3. Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера). Остальные коды из этой рубрики отражают либо только наличие патологии сосудов без клинических проявлений (аневризма сосуда без разрыва, церебральный атеросклероз, болезнь Мойамойа и др.), либо развитие острой патологии (гипертензионная энцефалопатия).

Для указания причин ХНМК можно воспользоваться дополнительными кодами, отмеченными звездочкой: артериальная гипертензия (I10*, I15*), артериальная гипотензия (I95*), заболевания сердца (I21*, I47*), церебральный атеросклероз (I67.2*), церебральная амилоидная ангиопатия (I68.0*), церебральный артериит при инфекционных, паразитарных и других болезнях, классифицированных в других рубриках (I68.1*, I68.2*). При наличии сосудистой деменции вводится дополнительный код (F01*).

## Эпидемиология

В настоящее время отсутствуют сведения о распространенности ХНМК. Это связано с разночтениями в определении хронических форм ЦВЗ, неспецифичностью жалоб, клинической картины, а также неоднозначностью изменений, выявляемых при нейровизуализации.

## Профилактика

Факторы риска развития острой и хронической ишемии головного мозга едины, обе формы ЦВЗ взаимосвязаны (ишемический инсульт чаще всего развивается на подготовленном хронической ишемией фоне, проявления которой продолжают нарастать в постинсультном периоде), поэтому профилактические рекомендации и мероприятия при ХНМК не отличаются от отраженных в разделе «Ишемический инсульт» (см. выше).

## Скрининг

Скрининг-обследование для выявления ХНМК должно включать аускультацию сонных артерий, ультразвуковые исследования магистральных артерий головы, нейровизуализацию (МРТ) и нейропсихологическое тестирование.

## Этиология

Основными факторами развития ХНМК являются атеросклероз и артериальная гипертензия, которые нередко сочетаются. Остальное многообразие потенциальных причин данной патологии можно трактовать как дополнительные факторы риска. К ним относятся: болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения; нарушения сердечного ритма; аномалии сосудов, наследственные ангиопатии; венозная патология; компрессия сосудов; артериальная гипотензия; церебральный амилоидоз; сахарный диабет; васкулиты; заболевания крови.

## Патогенез

Указанные выше факторы риска, а также возрастные изменения, сопровождающиеся расстройствами системной и локальной гемодинамики, приводят к развитию хронической гипо-перфузии мозга, формированию эмболий и тромбозов мелких артерий. В зависимости от характера повреждения мелких артерий (церебральной

микроангиопатии) и преимущественной ее локализации рассматривают два основных патогенетических варианта ХНМК. При диффузном двустороннем поражении белого вещества выделяют лейкоэнцефалопатический, или субкортикальный бисвангеровский, вариант дисциркуляторной энцефалопатии. При наличии множественных лакунарных очагов - лакунарный вариант. В практике нередко встречаются смешанные варианты, когда на фоне диффузного поражения белого вещества обнаруживаются множественные мелкие инфаркты и кисты.

Лакунарный вариант чаще всего обусловлен непосредственной окклюзией мелких сосудов, в развитии которых, помимо ишемии, важную роль могут играть повторные эпизоды церебральных гипертонических кризов. В патогенезе диффузного поражения белого вещества ведущими являются повторные эпизоды падения системной гемодинамики - артериальной гипотензии. Причиной падения АД могут быть неадекватная антигипертензивная терапия, снижение сердечного выброса, ортостатическая артериальная гипотензия вследствие вегетативной недостаточности. В условиях нарушенной ауторегуля-ции мозгового кровотока, свойственной ХНМК, даже незначительное снижение АД может привести к ишемии в концевых зонах смежного кровоснабжения. Отмеченные зоны нередко бывают клинически «немыми» как при обратимой ишемии, так и при развитии инфаркта мозга.
Недостаточность кровоснабжения неизбежно ассоциирована с недополучением мозгом основных метаболических субстратов (кислорода и глюкозы), доставляемых током крови. Это, в свою очередь, приводит к расстройству метаболизма, снижению энергообеспечения клеточных процессов и межклеточных взаимодействий, запуску патологических реакций, таких как глутамат-кальциевый каскад, оксидатный стресс, и способствует дегенерации нейронов.

## Клиническая картина

Основные клинические проявления ХНМК (дисциркуля-торной энцефалопатии): нарушения в эмоциональной сфере, полиморфные двигательные расстройства, ухудшение памяти и способности к обучению, постепенно приводящие к дезадаптации больных. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, стадийностью и синдромальностью.

## Стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ХНМК)

• При I стадии преобладают неспецифические жалобы астег-нического характера (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, головная боль, головокружение, снижение памяти, нарушение сна, шум в голове, звон в ушах, нечеткость зрения), которые сочетаются с диффузной микроочаговой неврологической симптоматикой в виде анизорефлексии, недостаточности конвергенции, негрубых рефлексов орального автоматизма. Возможны легкие изменения походки (уменьшение длины шага, замедленность ходьбы), снижение

устойчивости и неуверенность при выполнении координаторных проб. Нередко отмечают эмоционально-личностные нарушения (раздражительность, эмоциональную лабильность, тревожные и депрессивные черты). Уже в этой стадии возникают легкие когнитивные расстройства нейродинамического типа: замедление и инертность интеллектуальной деятельности, истощаемость, колебание внимания, уменьшение объема оперативной памяти, но пациенты справляются с нейропсихологическими тестами и работой, в которых не требуется учета времени выполнения. Жизнедеятельность пациентов не ограничена.

• II стадия характеризуется нарастанием неврологической симптоматики с возможным формированием негрубо выраженного, но доминирующего синдрома. Выявляют отдельные экстрапирамидные нарушения, неполный псевдобульбарный синдром, атаксию, дисфункцию ЧН по центральному типу (прозо- и глоссопарез). Жалобы становятся менее выраженными, не такими разнообразными. Усугубляются эмоциональные расстройства. Больные фиксированы на своих физических ощущениях, предъявляя жалобы на соматическое неблагополучие. Когнитивная дисфункция нарастает до степени умеренной, нейродинамические нарушения дополняются дизрегуляторными (лобно-подкорковый синдром). Ухудшается способность планировать и контролировать свои действия. Нарушается выполнение заданий, не ограниченных рамками времени, но сохраняется способность к компенсации (помогают подсказки). В этой стадии могут появляться признаки снижения профессиональной и социальной адаптации.

• III стадия проявляется наличием нескольких неврологических синдромов. Развиваются грубые нарушения ходьбы и равновесия с частыми падениями, выраженные мозжечковые расстройства, паркинсонический синдром, недержание мочи. Снижается критика к своему состоянию, вследствие чего уменьшается количество жалоб. Могут появляться выраженные личностные и поведенческие расстройства в виде расторможенности, импульсивности, психотических расстройств, снижения мотивации, апатико-абулического синдрома. К нейродинамическому и дизрегуляторному когнитивным синдромам присоединяются операциональные нарушения (дефекты памяти, речи, праксиса, мышления, зрительно-пространственной функции). Когнитивные расстройства часто достигают уровня деменции, когда дезадаптация проявляется не только в социальной и профессиональной деятельности, но и в повседневной жизни. Больные нетрудоспособны, в части случаев постепенно утрачивают способность обслуживать себя.

## Неврологические синдромы при дисциркуляторной энцефалопатии

Наиболее часто при ХНМК выявляют вестибуломозжечковый, пирамидный, амиостатический (паркинсонический), псевдобульбарный, психоорганический синдромы, а также их сочетания. Иногда отдельно выделяют цефалгический синдром. В основе всех синдромов, свойственных ХНМК, лежит разобщение связей между

структурами мозга вследствие диффузного аноксически-ишемического повреждения белого вещества.

**Вестибуломозжечковый синдром** проявляется преимущественно атаксией, которая при ХНМК может быть трех типов: мозжечковая, вестибулярная, лобная. Расстройства бывают обусловлены как мозжечково-стволовой дисфункцией вследствие недостаточности кровообращения в вертебробазилярной системе, так и разобщением лобно-стволовых путей при диффузном поражении белого вещества больших полушарий мозга из-за нарушения мозгового кровотока в системе внутренней сонной артерии. Возможна также ишемическая невропатия преддверно-улиткового нерва.

**Пирамидный синдром** при ХНМК характеризуется высокими сухожильными и положительными патологическими рефлексами, нередко асимметричными. Парезы выражены нерезко либо отсутствуют. Их наличие указывает на перенесенный ранее инсульт.

**Паркинсонический (амиостатический) синдром** представлен замедленными движениями, гипомимией, негрубой мышечной ригидностью, чаще в ногах, с феноменом «противодействия», когда сопротивление мышц непроизвольно нарастает при совершении пассивных движений. Тремор в руках, как правило, отсутствует. Нарушения походки характеризуются снижением скорости ходьбы, «скользящим», шаркающим шагом, мелким и быстрым топтанием на месте (перед началом ходьбы и при поворотах). Падения у этих больных происходят при явлениях пропульсии, ретропульсии, латеропульсии, поворотах во время ходьбы, а также могут предшествовать ходьбе из-за нарушения инициации локомоции (симптом «прилипших ног»). Возникновение сосудистого паркинсо-нического синдрома при ХНМК обусловлено поражением не подкорковых ганглиев, а корково-стриарных и корково-ство-ловых связей, поэтому лечение препаратами, содержащими леводопу, не приносит существенного улучшения этому контингенту больных.

Двигательные нарушения при ХНМК в виде расстройства ходьбы и равновесия имеют сочетанный генез, обусловленный поражением пирамидных, экстрапирамидных, мозжечковых систем, а также расстройством функционирования двигательного контроля. При поражении структур и связей, обеспечивающих двигательный контроль, развиваются **синдромы дис-базии и астазии** (подкорковые, лобные, лобно-подкорковые). Указанные синдромы сопровождаются частыми эпизодами внезапного падения.

**Псевдобульбарный синдром,** морфологическую основу которого составляет двустороннее поражение корково-нукле-арных путей, возникает при ХНМК весьма часто. Проявляется он дизартрией, дисфагией, дисфонией, рефлексами орального автоматизма, эпизодами насильственного плача и/или смеха. Глоточный и нёбный

рефлексы сохранены и даже высокие, язык без атрофических изменений и фибриллярных подергиваний, что позволяет дифференцировать этот синдром от бульбарного, обусловленного поражением продолговатого мозга и/или бульбарной группы ЧН.

**Психоорганический (психопатологический) синдром** может проявляться эмоционально-аффективными расстройствами (астенодепрессивными, тревожно-депрессивными), когнитивными (познавательными) нарушениями - от легких мнестических и интеллектуальных расстройств до различных степеней деменции.

Выраженность **цефалгического синдрома** по мере прогрессирования заболевания уменьшается. Среди механизмов формирования цефалгии у больных с ХНМК можно рассматривать миофасциальный синдром на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника, а также головную боль напряжения (ГБН) - вариант психалгии, нередко возникающей на фоне депрессии.

## Диагностика

Для диагностики ХНМК необходимо установить связь между клиническими проявлениями и патологией церебральных сосудов. С этой целью проводится ультразвуковое исследование артерий шеи, головы, при необходимости - аорты и сердца, а также МРТ мозга. Для оптимизации клинического обследования целесообразно использование тестов и шкал, направленных на оценку равновесия и ходьбы, выявление эмоционально-личностных и когнитивных расстройств.

## Анамнез

Из анамнеза важно отметить наличие ранее перенесенных инсультов и ТИА, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, стенокардии, атеросклероза периферических артерий конечностей, артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней (сердца, почек, мозга, сетчатки), изменений клапанного аппарата сердечных камер, нарушений сердечного ритма, сахарного диабета и других заболеваний, указанных в разделе «Этиология».

При сборе анамнеза у больных, страдающих сосудистыми заболеваниями, следует обращать внимание на прогрессирование когнитивных, эмоционально-личностных расстройств, очаговой неврологической симптоматики.

## Физикальное обследования

Проведение физикального обследования позволяет выявить патологию сердечно-сосудистой системы. Необходимо определять сохранность и симметричность пульсации на магистральных и периферических сосудах конечностей и головы, а также частоту и ритмичность пульсовых колебаний. Измерять АД следует на всех четырех

конечностях. Обязательно аускульти-ровать сердце, брюшную аорту, а также сонные артерии головы.

Атеросклеротические стенозы развиваются обычно в начальных отрезках внутренней сонной артерии и в области бифуркации общей сонной артерии. Такая локализация стенозов позволяет услышать систолический шум при расположении фонендоскопа у угла нижней челюсти. При наличии шума над сосудом больного нужно направить его на дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

## Лабораторные исследования

Основное направление лабораторных исследований - уточнение причин развития ХНМК и ее патогенетических механизмов. Исследуют клинический анализ крови на содержание тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов (с развернутой лейкоцитарной формулой). Изучают реологические свойства крови, липидный спектр, систему свертывания крови, содержание глюкозы в крови. При необходимости проводят дополнительные анализы, чтобы исключить специфический васкулит и др.

## Инструментальные исследования

Задача инструментальных методов - уточнить уровень и степень поражения сосудов и вещества мозга, а также выявить фоновые заболевания. Решают эти задачи с помощью повторных записей ЭКГ, проведения офтальмоскопии, эхокардиографии (по показаниям), спондилографии шейного отдела (при подозрении на патологию в вертебробазилярной системе), ультразвуковых методов исследования (УЗДГ магистральных артерий головы, дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов).

Структурную оценку вещества мозга и ликворных путей предпочтительнее проводить с помощью МРТ-исследования. Для выявления редких этиологических факторов используют неинвазивную ангиографию, позволяющую определить аномалии сосудов и состояние коллатерального кровообращения.

Ультразвуковые методы исследования позволяют выявлять как нарушения потока крови, так и структурные изменения сосудистой стенки, приводящие к стенозу. Стенозы принято делить на гемодинамически значимые и незначимые. Гемодинамически значимое сужение сосуда, приводящее к снижению перфузион-ного давления, развивается при уменьшении просвета артерии на 70-75%. При наличии нестабильных бляшек гемодинами-чески значимым будет перекрытие просвета сосуда менее чем на 70%. Обусловлено это тем, что при нестабильной бляшке возможно развитие артерио-артериальных эмболий и кровоизлияний в бляшку с увеличением ее объема и нарастанием степени стеноза.

Больных с подобными бляшками, как и с гемодинамически значимыми стенозами, следует направлять на консультацию к ангиохирургу для решения вопроса об оперативном восстановлении кровотока по магистральным артериям головы.

Считается, что ХНМК существует у 80% пациентов со сте-нозирующим поражением магистральных артерий головы.
Очевидно, этот показатель может достичь и абсолютной величины, если для выявления признаков хронической ишемии мозга проводить адекватное клинико-инструментальное обследование.

При МРТ-исследовании у больных с ХНМК визуализируются: перивентрикулярный лейкоареоз (разрежение, снижение плотности ткани), отражающий ишемию белого вещества мозга; внутренняя и наружная гидроцефалия (расширение желудочков и субарахноидального пространства), обусловленная атрофией мозговой ткани. Могут быть выявлены мелкие кисты (лакуны). Крупные кисты, как и глиоз, свидетельствуют о ранее перенесенных инсультах, в том числе и клинически «немых». Диагностировать дисциркуляторную энцефалопатию только по данным визуализирующих методов обследования некорректно, так как отмеченные признаки неспецифичны.

## Дифференциальная диагностика

Вышеотмеченные жалобы пациентов с ХНМК могут также иметь место при онкологических процессах, разнообразных соматических заболеваниях, быть отражением продромального периода или астенического «хвоста» инфекционных болезней, входить в симптомокомплекс пограничных психических расстройств (неврозы, психопатии) или эндогенных психических процессов (шизофрении, депрессии).

Признаки энцефалопатии в виде диффузного многоочагового поражения головного мозга также неспецифичны. Энцефалопатии принято определять по основному этиопа-тогенетическому признаку (постгипоксическая, посттравматическая, токсическая, инфекционно-аллергическая, паранео-пластическая, дисметаболическая и др.). Дисциркуляторную энцефалопатию чаще всего приходится дифференцировать от дисметаболических и дегенеративных процессов.

Дисметаболическая энцефалопатия, обусловленная расстройствами метаболизма мозга, может быть как первичной, возникающей в результате врожденного или приобретенного дефекта обмена в нейронах (лейкодистрофия, дегенеративные процессы и др.), так и вторичной, когда расстройства метаболизма мозга развиваются на фоне экстрацеребрального процесса. Выделяют следующие варианты вторичной метаболической (или дисметаболической) энцефалопатии: печеночную, почечную, респираторную, диабетическую, энцефалопатию при тяжелой полиорганной недостаточности.

Большие трудности вызывает дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии с различными нейродеге-неративными заболеваниями, при которых, как правило, присутствуют когнитивные расстройства и те или иные очаговые неврологические проявления. К таким заболеваниям относят болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальную дегенерацию, болезнь диффузных телец Леви, лобно-височную деменцию. Более чем в 20% случаев деменция у пожилых людей бывает смешанного типа (сосудисто-дегенеративного).

ХНМК приходится дифференцировать от таких нозологических форм, как опухоль головного мозга (первичная или метастатическая), нормотензивная гидроцефалия, идиопатическая дисбазия с нарушением программного обеспечения ходьбы и устойчивости.

## Лечение

## Цели лечения

Цель лечения ХНМК - стабилизация процесса, замедление темпов прогрессирования, активация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика как первичного, так и повторного инсульта, терапия основных фоновых заболеваний и сопутствующих соматических процессов.

### Показания к госпитализации

ХНМК не является показанием к госпитализации, если ее течение не осложнилось развитием инсульта или тяжелой соматической патологией. Более того, госпитализация больных с когнитивными расстройствами, изъятие их из привычной обстановки могут только ухудшить течение заболевания.

## Медикаментозное лечение

Основными в лечении ХНМК считаются два базовых направления - нормализация перфузии мозга путем воздействия на разные уровни сердечно-сосудистой системы (системный, регионарный, микроциркуляторный) и влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Оба эти направления, оптимизируя мозговой кровоток, одновременно выполняют и нейропротективную функцию.
Гипотензивная терапия

Поддержание АД на уровне 150-130/80 мм рт.ст., избегание его резких колебаний способствуют стабилизации проявлений ХНМК, предупреждают нарастание психических и двигательных расстройств. Отмеченные эффекты подтверждают дополнительные нейропротективные свойства антигипертензивных средств, т.е. способность защищать сохранившиеся нейроны от вторичного дегенеративного повреждения при хронической ишемии мозга, а также после перенесенного инсульта.

Адекватная гипотензивная терапия позволяет предотвратить развитие первичных и повторных острых нарушений мозгового кровообращения, фоном для которых нередко является ХНМК.

В настоящее время для обеспечения контроля АД имеется большой арсенал антигипертензивных препаратов из разных фармакологических групп. Однако данные о важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии ЦВЗ позволяют отдать предпочтение препаратам, влияющим на эту систему. Чаще всего используются две фармакологические группы препаратов - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Препараты обеих групп оказывают не только антигипертен-зивное, но и органопротективное действие, защищая все органы-мишени, страдающие при артериальной гипертензии, в том числе и головной мозг. В исследованиях PROGRESS (назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндо-прила), MOSES и OSCAR (применение антагониста рецепторов ангиотензина II эпросартана) доказана церебропротективная роль и улучшение когнитивных функций на фоне приема этих антигипертензивных препаратов.

В литературе обсуждается положительная роль антагонистов рецепторов ангиотензина II на дегенеративные процессы, в частности при болезни Альцгеймера, которая нередко сочетается с ХНМК, а также предполагаемое антидепрессивное действие этих лекарственных средств.
С учетом широкой представленности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в качестве фоновых заболеваний при ХНМК весьма важно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента назначают пациентам с признаками сердечной недостаточности, нефротическими осложнениями сахарного диабета, а антагонисты рецепторов ангиотензина II оказывают ангиопротективный, кардиопротективный, а также ренопротективный эффекты.

Гиполипидемическая терапия

Больным с атеросклеротическим поражением сосудов мозга и дислипидемией, кроме диеты с ограничением животных и преимущественным использованием растительных жиров, целесообразно назначать гиполипидемические средства, в частности статины (аторвастатин, симвастатин и др.), оказывающие лечебное и профилактическое действие. Более эффективен прием этих препаратов на ранних стадиях заболевания. Показана

их способность снижать содержание холестерина, улучшать функции эндотелия, уменьшать вязкость крови, останавливать прогрессирование атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы и коронарных сосудах сердца, оказывать антиоксидантный эффект, замедлять накопление в мозге β-амилоида.

Источник KingMed

Антиагрегантная терапия

Ишемические нарушения облигатно сопровождаются активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, поэтому назначение антиагрегантных препаратов при лечении ХНМК является обязательным. В настоящее время наиболее хорошо изучена и доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая назначается в дозе 1 мг/кг ежедневно. Для предовращения ульцерогенного эффекта и других проявлений гастро- и энтеропатии применяют специальные лекарственные формы АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (тромбо АСС*, аспирин кардио*), а также комбинацию АСК с антацидом - гидроксидом магния (кардиомагнил*). При неэффективности АСК используют другие антиагреганты (дипири-дамол, клопидогрел). Назначение антиагрегантных препаратов оказывает и профилактическое действие: уменьшает риск развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза периферических сосудов на 20-25%.

Антиоксидантная терапия

По мере прогрессирования ХНМК происходит нарастающее снижение защитных саногенетических механизмов, в том числе и антиоксидантных свойств плазмы. В связи с этим патогенетически обоснованным считают применение антиоксидантов, особенно на фоне обострения соматических процессов. Наиболее часто применяются такие препараты, как актовегин* и этилме-тилгидроксипиридина сукцинат (мексидол*), при хронической ишемии мозга может применяться в таблетированной форме. Начальная доза - 125 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки с постепенным увеличением дозы до 5-10 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза - 600-800 мг). Препарат применяется в течение 4-6 нед, дозу уменьшают постепенно на протяжении 2-3 сут.

Актовегин представляет собой биологический препарат: депротеинизированный апирогенный и неиммуногенный гемодиализат телячьей крови. Актовегин обладает плейо-тропным механизмом действия, связанным с органонезави-симым влиянием на метаболизм клеток. Благодаря входящему в его состав инозитолфосфату, Актовегин активизирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя непосредственно на инсулиновые рецепторы. Актовегин увеличивает потребление и использование кислорода, благодаря чему активирует энергетический метаболизм, оказывая терапевтический эффект в различных ситуациях. Актовегин усиливает окислительные процессы, сдвигая баланс окислительно-восстановительных процессов в сторону окисления. При этом возрастает также содержание высокоэнергетичных фосфатов (например, АТФ и креатинфосфата). Эти эффекты Актовегина определяют его эффективность при острых и хронических заболеваниях ЦНС.

Неврологическими показаниями к применению Актове-гина являются: метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульты, черепно-мозговые травмы, различные формы недостаточности мозгового кровообращения,

деменция), диабетическая полиневропатия, периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.
Актовегин может применяться при хронической ишемии мозга как в инъекционной форме (400-800 мг в/в капельно медленно), так и в таблетированной форме в дозировке 2 таблетки 2-3 раза в день (800-1200 мг в сутки).

*Печатается на правах рекламы.*

Препараты комбинированного действия

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе ХНМК, кроме вышеотмеченной базовой терапии, больным назначают средства, нормализующие реологические свойства крови, микроциркуляцию, венозный отток, оказывающие антиоксидантное, ангиопротективное, нейропротективное и нейротрофическое действия. Для исключения полипрагмазии предпочтение отдают препаратам, оказывающим комбинированное действие, сбалансированное сочетание лекарственных веществ в которых исключает возможность несовместимости лекарственных средств.

В настоящее время разработано довольно большое количество таких препаратов.

Ниже приведены наиболее распространенные лекарственные средства, обладающие комбинированным действием, их дозы и кратность применения:

• Гинкго билоба* (по 40-80 мг 3 раза в день);

• винпоцетин (по 5-10 мг 3 раза в день);

• дигидроэргокриптин + кофеин (по 4 мг 2 раза в день);

• гексобендин + этамиван + этофиллин (1 таблетка содержит 20 мг гексобендина, 50 мг этамивана, 60 мг этофиллина) или 1 таблетка форте, в которой содержание двух первых препаратов в 2 раза больше (принимают 3 раза в день);

• пирацетам + циннаризин[1] (400 мг пирацетама и 25 мг цин-наризина по 1-2 капсулы 3 раза в день);

• винпоцетин + пирацетам (по 5 мг винпоцетина и по 400 мг пирацетама, по 1 капсуле 3 раза в день);

• пентоксифиллин (по 100 мг 3 раза в день или по 400 мг от 1 до 3 раз в день);

• мельдоний (по 500-1000 мг 1 раз в день);
• ницерголин (по 5-10 мг 3 раза в день).

Указанные препараты назначают курсами по 2-3 мес 2 раза в год, чередуя их для осуществления индивидуального подбора.

Метаболическая терапия

В настоящее время существует большое количество лекарственных средств, способных влиять на метаболизм нейронов. Это препараты как животного, так и химического происхождения, обладающие нейротрофическим действием, химические аналоги эндогенных биологически активных веществ, средства, влияющие на церебральные нейротрансмиттерные системы, ноотропы и др.

Нейротрофическим действием обладают такие препараты, как церебролизин* и полипептиды коры головного мозга скота (полипептидные коктейли животного происхождения). Необходимо учитывать, что для улучшения памяти и внимания больным с когнитивными расстройствами, обусловленными сосудистой церебральной патологией, следует вводить довольно большие дозы:

• церебролизин* - по 10-30 мл внутривенно капельно, на курс - 20-30 инфузий;

• полипептиды коры головного мозга скота (кортексин*) - по 10 мг внутримышечно, на курс - 10-30 инъекций.

Отечественные препараты глицин и семакс* - химические аналоги эндогенных биологически активных веществ, улучшающие церебральный метаболизм. Глицин - заменимая аминокислота, влияющая на глутаматергическую систему. Назначают препарат в дозе 200 мг (2 таблетки) 3 раза в день, курс составляет 2-3 мес. Семакс* - синтетический аналог адренокортикотропного гормона, его 0,1% раствор вводят по 2-3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, курс составляет 1-2 нед.

[1] Фезам - комбинированное лекарственное средство с выраженным антигипоксическим, ноотропным и сосудорасширяющим эффектом, выпускается в капсулах, каждая из которых содержит 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина. В упаковке 60 капсул. Производитель - компания «Актавис» (Исландия). *(Печатается на правах рекламы)*

Выраженным нейрометаболическим действием обладает препарат Цераксон (цитиколин). Пероральный прием цити-колина по 500-1000 мг в сутки в течении 4-6 нед сопровождается улучшением когнитивных способностей, в частности памяти, внимания, времени реакции, и поведенческих реакций. За счет активации синтеза фосфатидилхолина, влияния на метаболизм трансмиттеров в головном мозге и улучшения церебрального энергетического метаболизма цитико-лин эффективно применяется при когнитивных нарушениях, вызванных дегенеративным и сосудистым поражением головного мозга.

*Печатается на правах рекламы.*

Симптоматическая терапия

При развитии синдрома сосудистой или смешанной деменции фоновую терапию усиливают средствами, влияющими на обмен основных нейротрансмиттерных систем головного мозга (холинергическую, глутаматергическую, дофаминергиче-скую).

Применяют ингибиторы холинэстеразы - галантамин по 8-24 мг/сут, ривастигмин по 6-12 мг/сут, модуляторы глу-таматных NMDA-рецепторов (мемантин по 10-30 мг/сут), агонист D2/D3 дофаминовых рецепторов с $\alpha_2$-норадренергической активностью пирибедил по 50-100 мг/сут. Последний из указанных препаратов более эффективен в ранних стадиях дисцир-куляторной энцефалопатии. Важно, что наряду с улучшением когнитивных функций все вышеперечисленные препараты способны замедлять развитие аффективных расстройств, которые могут быть резистентными к традиционным антидепрессантам, а также уменьшать выраженность поведенческих нарушений. Для достижения эффекта препараты следует принимать не менее 3 мес. Можно комбинировать эти средства, заменять одно другим. При положительном результате показан прием эффективного препарата или препаратов на длительный срок.

Головокружение значительно ухудшает качество жизни пациентов. Такие из вышеуказанных препаратов, как винпо-цетин, дигидроэргокриптин + кофеин, гинкго билоба*, способны ликвидировать или уменьшить степень выраженности вертиго. При их неэффективности отоневрологи рекомендуют прием бетагистина[1] по 8-16 мг 3 раза в сутки на протяжении

[1] Вестибо - препарат бетагистина дигидрохлорида для лечения головокружения, выпускается в таблетках по 8, 16 и 24 мг. В упаковке 30 таблеток. Производится «Каталент Германия Шорндорф ГМБХ» (Германия) для компании «Актавис» (Исландия). *(Печатается на правах рекламы.)*

2 нед. Препарат, наряду с уменьшением продолжительности и интенсивности головокружения, ослабляет выраженность вегетативных расстройств и шума, а также улучшает координацию движений и равновесие.

Специальное лечение может потребоваться при возникновении у больных аффективных расстройств (невротических, тревожных, депрессивных). В подобных ситуациях применяют прерывистые курсы седативных препаратов, антидепрессанты, не обладающие холинолитическим действием (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или малые дозы бензодиазепинов.

## Хирургическое лечение

При окклюзионно-стенозирующем поражении магистральных артерий головы и наличии рыхлой нестабильной атеросклеротической бляшки целесообразно поставить вопрос о хирургическом устранении нарушения проходимости сосудов. Реконструктивные операции чаще проводят на внутренних сонных артериях (каротидная эндартерэктомия и стентирование сонных артерий).

## Примерные сроки нетрудоспособности

Нетрудоспособность больных зависит от стадии дисциркуля-торной энцефалопатии.

• При I стадии пациенты трудоспособны. Если возникает временная нетрудоспособность, она, как правило, обусловлена интеркуррентными заболеваниями.

• II стадия соответствует группе инвалидности. Тем не менее многие больные продолжают работать, их временная нетрудоспособность может быть вызвана как сопутствующим заболеванием, так и нарастанием явлений ХНМК.

• Пациенты с III стадией нетрудоспособны (данная стадия соответствует I-II группе инвалидности).

## Дальнейшее ведение

Больные с ХНМК нуждаются в постоянной фоновой терапии. Основу этого лечения составляют средства, корригирующие АД, и антиагрегантные препараты. При необходимости назначают симптоматическую терапию.

Большое значение имеют и немедикаментозные методы воздействия. К ним относят адекватную интеллектуальную и физическую нагрузку, посильное участие в социальной жизни, лечебную гимнастику. Уменьшению атаксии, головокружения, постуральной неустойчивости способствует стабилометрическя тренировка, основанная на принципе биологической обратной связи. При аффективных расстройствах применяют рациональную психотерапию.

## Информация для пациентов

Пациенты должны выполнять рекомендации врача по приему лекарственных средств, контролировать АД и массу тела, отказаться от курения, соблюдать низкокалорийную диету, принимать пищу, богатую витаминами (см. главу 13 «Модификация образа жизни»).

Необходимо проводить оздоровительную гимнастику, использовать специальные гимнастические упражнения, направленные на поддержание функций опорно-двигательного аппарата (позвоночника, суставов), гулять на свежем воздухе.

Рекомендуется пользоваться компенсаторными приемами при расстройствах памяти, записывать необходимую информацию, составлять ежедневный план. Следует поддерживать интеллектуальную активность (чтение, заучивание стихотворений, общение с друзьями и близкими, просмотр телевизионных передач, прослушивание музыки и др.).

Необходимо выполнять посильные домашние обязанности, стараться как можно дольше вести независимый образ жизни, сохранять двигательную активность с соблюдением мер предосторожности, чтобы избежать падения, при необходимости пользоваться дополнительными средствами опоры.

Для профилактики падений необходимо устранить факторы риска их возникновения:

• убрать ковры, за которые пациент может запнуться;

• пользоваться удобной нескользкой обувью;

• если нужно, переставить мебель;

• прикрепить поручни и специальные ручки, особенно в туалете и ванной комнате;

• душ следует принимать в сидячем положении.

## Прогноз

Прогноз зависит от стадии дисциркуляторной энцефалопатии. По этим же стадиям можно оценивать темпы прогрессирования заболевания и эффективность проводимого лечения. Основные неблагоприятные факторы - выраженные когнитивные расстройства, нередко идущие параллельно с нарастанием эпизодов падения и опасностью получения травм, как ЧМТ, так и переломов конечностей (прежде всего шейки бедра), которые создают дополнительные медико-социальные проблемы.

## спинальный инсульт

Это острое нарушение спинномозгового кровообращения, проявляющееся тремя патоморфологическими вариантами - ишемией, кровоизлиянием и их сочетанием.

## Эпидемиология

Сосудистые заболевания спинного мозга встречаются намного чаще, чем об этом принято думать. Известно, что масса головного мозга человека среднего возраста составляет около 1400 г, а спинного мозга - 30 г. Таким образом, соотношение масс составляет приблизительно 47:1. Соотношение частоты возникновения сосудистых заболеваний головного и спинного мозга равно 4:1.

## Анатомия и физиология нервной и сосудистой систем

Фундаментальное значение для клинициста имеют данные об анатомии и физиологии нервной и сосудистой систем. Действительно, пока врачи получали информацию о том, что спинной мозг кровоснабжается одной передней и двумя задними спинальными артериями, которые берут начало от внутричерепных участков позвоночных артерий и идут вдоль спинного мозга до конечной нити не прерываясь, при обнаружении инфаркта спинного мозга они искали место окклюзии по ходу этих артерий. Обычно при этом не удавалось установить локализацию патологического процесса. Правда, и при обширных инфарктах головного мозга зачастую даже патологоанатомы посмертно не находили участков тромбоза артерий головного мозга.

Артериальная система спинного мозга верхнешейных сегментов начинается от внутричерепной части позвоночных артерий. Большая часть спинного мозга кровоснабжается артериями, отходящими от сегментных ветвей аорты и подходящими к нему вместе со спинномозговыми корешками (аортальный бассейн). Число этих радикуломедуллярных артерий невелико и индивидуально изменчиво. Встречается два крайних типовых варианта кровоснабжения: магистральный и рассыпной. При магистральном типе питание торако-люмбо-сакрального отдела спинного мозга обеспечивается одной или двумя радикуломедуллярными артериями. При рассыпном типе таких артерий значительно больше (5-8). Наибольшая среди передних радикуломедуллярных артерий получила название «большая передняя радикуломедуллярная артерия», эпонимное название - «артерия Адамкевича» (артерия поясничного утолщения). Наиболее частое вхождение этой артерии в позвоночный канал вместе с одним из корешков - Dn-L (преимущественно слева). Переднюю спинальную артерию в настоящее время не считают самостоятельным сосудом; по современным данным, она представляет собой анастомотическую цепочку нисходящих и восходящих ветвей радикуломедуллярных артерий. То же относится и к задним спинальным артериям, с той лишь разницей, что число задних артерий заметно больше, а диаметр их всегда меньше.

Общую систему кровоснабжения спинного мозга можно представить как совокупность находящихся один над другим бассейнов передних и задних радикуло-медуллярных артерий. Система передних радикуломедуллярных артерий через суль-кальные (бороздчатые) и погружные ветви вазокороны снабжает вентральную часть спинного мозга ($^{4}/_{5}$ его поперечника).

На поперечном срезе любого уровня спинного мозга различают три зоны сосудистого снабжения.

**Центральная зона** охватывает передний рог, серую спайку, основания заднего рога и прилегающие к ним участки передних и боковых канатиков. Эта зона является бассейном сулькальных и сулько-комиссуральных артерий.

**Зона задних канатиков и головки задних рогов** определяет дорсальный артериальный бассейн перимедуллярной сети отдельных задних радикуломедуллярных артерий.

**Зона краевых участков передних и боковых канатиков.** Этот бассейн образуют погружные ветви соответствующих участков перимедуллярной сети. Вентральная зона периферического бассейна получает кровь из круговых ветвей передней спинальной артерии, более дорсальные участки - из аналогичных ветвей задних спинальных артерий.

Таким образом, главные притоки крови к спинному мозгу ниже сегмента $C_{III-IV}$ - это крупные корешко-спинномозговые артерии (радикуломедуллярные артерии). Число их колеблется индивидуально, от 3 до 5-8 (магистральный и рассыпной тип васкуляризации). Существует две наиболее крупные такие артерии: артерия шейного утолщения и артерия поясничного утолщения. Последняя имеет эпоним «артерия Адамкевича» по имени автора, который подробно ее исследовал в конце позапрошлого века. Клиническая сложность выявления пораженной артерии связана и с индивидуально весьма вариабельным уровнем вхождения в позвоночный канал таких артерий. Вместе с тем клиническое мышление невролога при исследовании пациента с различными заболеваниями спинного мозга подразумевает верификацию места возможной окклюзии снабжающего спинной мозг сосуда по ходу существующего кровотока от аорты, по ее сегментным ветвям к спинному мозгу.

## Патоморфология и патогенез

Степень ишемии спинного мозга раньше оценивали по выраженности морфологических изменений нейронов. В последние годы стали использовать различные гистохимические методы, позитронно-эмиссионную томографию, спектроскопию и тонкие электронейрофизиологические исследования. Классической моделью экспериментальной миелоишемии продолжает оставаться пережатие того или иного отдела аорты. Показано, что при ишемии уже через 30 мин возникают дегенеративные изменения синапсов и других окончаний нейронов. Даже при транзиторной миелоишемии обнаруживают морфологические изменения интернейронов в III-VII пластинах по Рекседу и менее выраженные изменения в пластине II. В зоне ишемии изменяется спектр свободных и пептид-связанных аминокислот. Нарушаются объем плазмы и проницаемость сосудов спинного мозга и спинномозговых корешков в дуральном мешке.

При экспериментальной ишемии поясничных сегментов спинного мозга выявлено снижение активности холинаце-тилтрансферазы и ацетилхолинэстеразы, которое коррелирует с выраженностью морфологических изменений нейронов передних и задних рогов, интермедиальной зоны. Снижается содержание ионов калия и pH в межклеточных пространствах. Пережатие верхней части грудной аорты приводит к ишемии на всей нижней половине спинного мозга, включая люмбо-сакральные сегменты. Клипирование ниже отхождения почечных артерий вызывает ишемию поясничного утолщения.

Известно существование норадренергических нервных волокон в сосудах спинного мозга. Однако роль симпатической нервной регуляции спинномозгового кровообращения, также как и кровообращения в головном мозге, весьма незначительна. Очевидно, симпатическая нервная система участвует в основном в регуляции сосудистого тонуса. Вместе с тем при острой экспериментальной травме

обнаруживают спазмы сулькаль-ных и сулькокомиссуральных артерий с последующим хроническим нарушением в них кровообращения, что клинически проявляется прогрессированием неврологических симптомов в посттравматическом периоде. К усилению неврологических расстройств после ишемии приводят постишемическая гипергликемия, нарушения функции кальциевых каналов в нейронах спинного мозга и состава аминокислот.
Чистую модель экспериментальной миелоишемии можно воспроизвести с помощью холестероловых эмболов при введении холестероловой суспензии в аорту. Холестероловые кристаллы облитерируют просвет передней и задних спинальных артерий. Наиболее выраженная ишемия развивается при этом в передних рогах и боковых канатиках. Такая модель миело-ишемии не требует наркоза и нанесения травм животному. Именно поэтому ее считают предпочтительной при исследовании эффективности лекарственных препаратов для лечения больных с миелоишемией.

Визуализация сосудистого поражения спинного мозга на всех стадиях развития миелоишемии в последние годы стала возможной благодаря применению магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем дифференциальная диагностика характера интрамедуллярного поражения не всегда удается даже с помощью современных методов. Недавно впервые была установлена корреляция между гистопатологической картиной ишемии серого и белого вещества спинного мозга (некроз, миеломаля-ция и спонгиозные изменения) и данными магнитно-резонансной томографии.

У людей пожилого (с 56 до 74 лет), старческого (с 75 до 90 лет) возраста и у долгожителей (старше 90 лет) сосудистые заболевания спинного мозга встречаются с нарастающей частотой. Точные эпидемиологические данные пока не известны. Анализ пациентов этих возрастных групп несомненно подтверждает, что практически у каждого человека в возрасте после 70 лет существуют симптомы нарушения функции спинного мозга. Велика «палитра» этиологических и патогенетических факторов, приводящих к изменению функции спинного мозга. Следует учитывать, что к данному возрастному периоду более половины нейронов подвергается естественной дегенерации вследствие апоптоза. Если дегенерирует более $^{2}/_{3}$ имевшихся от рождения человека нейронов, то появляются клинические признаки нарушения их функции. При перинатальной патологии нервной системы (гипоксия, травма, инфекция и др.) уменьшается исходное число нейронов, и естественный апоптоз приводит к клинически значимому снижению числа таких нейронов уже в более молодом возрасте (большая группа дегенеративных заболеваний нервной системы, включая и генетически обусловленные). Более раннему нарушению функции спинного мозга способствуют перенесенные нейроинфекции, интоксикации и различные нарушения метаболизма нейронов. Наиболее частый и универсальный патогенетический механизм - гипоксия нейронов. Известно, что нейроны не обладают способностью депонировать питательные вещества для своей жизнедеятельности и поэтому

нуждаются в постоянной оксигенации. Любые патогенетические факторы, которые приводят к гипоксии нервной ткани, вызывают расстройства функции структур спинного мозга. Такие патогенетические факторы можно классифицировать на врожденные и приобретенные.

Среди врожденных нарушений сосудистой системы выделяют мальформации в виде артериовенозных и артериальных аневризм, телеангиэктазии, ангиоматозы, а также стенозы (коаркта-ции) и гипоплазии аорты. Как правило, при такой геридитарной патологии снабжающих спинной мозг сосудов клинические проявления возникают в молодом и среднем возрасте (до пожилого возраста). Однако в единичных случаях мальформацию спинномозговых сосудов диагностируют и у пациентов старше 56 лет. Патогномоничный клинический феномен при внутри-позвоночной сосудистой мальформации - симптом артериального толчка по А.А. Скоромцу (при сдавлении брюшной аорты на уровне пупка слева в течение 10-15 с появляется локальная боль в позвоночнике или возникают парестезии в нижней половине тела) и симптом венозного толчка по А.А. Скоромцу (парестезии в ногах или локальная боль в позвоночнике в зоне расположения мальформации появляются при сдавлении нижней полой вены через брюшную стенку на уровне пупка справа). Уточнить строение и локализацию сосудистой мальформации в спинном мозге и позвоночном канале удается при помощи селективной спинальной ангиографии.

Мальформация снабжающих спинной мозг сосудов может локализоваться как экстрадурально, так и субдурально. Клиническая картина при этом зависит от многих факторов и в целом может развиваться по трем вариантам: I - проявления, связанные с воздействием самой мальформации, например развитие корешкового синдрома или хронической сосудисто-спинномозговой недостаточности с синдромом миелогенной перемежающейся хромоты либо другими неинсультными неврологическими расстройствами; II - геморрагические инсульты (эпидуральная или субдуральная гематома, субарахноидальное спинальное кровоизлияние, гематомиелия); III - ишемические спинальные инсульты. При артериовенозных аневризмах в позвоночном канале спинной мозг страдает не только от чисто компрессионного воздействия (опухолевидного), но и вследствие венозной гипертензии с нарушением внутримедулляр-ной микроциркуляции с развитием гипоксического поражения структур спинного мозга, вплоть до его инфаркта. Сосудистая мальформация может располагаться практически на любом уровне позвоночника и спинного мозга - от шейного до медуллярного конуса, а также паравертебрально, эпидурально и интрадурально.

Иногда артериовенозные множественные мальформации в позвоночнике и спинном мозге являются частью таких синдромов, как синдром Клиппеля-Треноне-Вебера (гигантизм отдельных частей тела с гипер- и дисплазией кровеносных сосудов: сегментарная кожная ангиома с варикозно расширенными венами на

соответствующих нижних или верхних конечностях, артериовенозные аневризмы, аплазия I ребра, пигментные аномалии и др.) или синдром Рендю-Ослера-Вебера. При интрамедуллярной мальформации сосудов может развиваться так называемый подострый поперечный некротизирующий миелит Фуа-Алажуанина с предшествующим сегментарным зудом. На первых фазах развития сосудистой мальформа-ции клиническая картина обычно представлена преходящими (интермиттирующими) спинномозговыми расстройствами. В клинической практике наиболее часто встречаются нарушения спинномозгового кровообращения при сдавлении снабжающих спинной мозг сосудов (компрессия брюшной аорты беременной маткой, периаортальной опухолью или опухолевидным образованием, сдавление радикуломедуллярной артерии или вены грыжей межпозвонкового диска, фрагментами перелома позвоночника и т.п.).

## Клиническая картина

Клинические проявления миелоишемии весьма разнообразны и зависят от распространенности ишемии как по длиннику, так и по поперечнику спинного мозга. В целом клиническая картина миелоишемии представлена нарушениями функции мотонейронов (центральных, периферических), экстрапирамидных тонических и координаторных нейронов, чувствительных (поверхностной, глубокой, вибрационной чувствительности), регулирующих сфинктеры тазовых органов и вегетативно-трофических нейронов. Детальное определение периферического пареза миотома позволяет устанавливать точный уровень ишемии мотонейронов передних рогов. Сегментарная или корешковая анестезия также имеет определяющее топическое значение. Полезную информацию для диагностики получают при электронейромиографии, особенно при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов. Последние позволяют не только уточнять топический диагноз, но и определять прогноз восстановления нарушений двигательной функции спинного мозга. Электрофизиологическое мониторирование течения миелоише-мии способствует проведению широкого спектра исследований протективных эффектов различных мероприятий - охлаждения, гемодилюции, фармакологических препаратов и т.п.

Целесообразно выделять следующие варианты нарушений спинномозгового кровообращения.

• Начальные проявления недостаточности спинномозгового кровообращения возникают обычно при нагрузке (дозированная ходьба, приседания, бег и др.). Изучение субклинических и начальных спинномозговых сосудистых расстройств имеет большое значение для профилактики прогрессирования миелоишемии в любом возрасте. Начальные симптомы миелоишемии - периодическая утомляемость, слабость в конечностях, чувство зябкости, ползания мурашек, потливость, боли по ходу позвоночника с иррадиацией. Эти ощущения продолжаются от нескольких минут до 2-

3 ч и возникают в условиях повышенной потребности мозга в притоке крови к отдельным его областям; они бесследно проходят после отдыха. Для объективизации начальных проявлений неполноценности кровообращения спинного мозга решающее значение имеют данные реовазографии, электромиографии и других исследований, выполняемых с нагрузками.

• Преходящие нарушения спинномозгового кровообращения следует рассматривать по аналогии с церебральными. Это остро проявляющиеся симптомы нарушения функции спинного мозга в виде парапарезов или плегии с нарушениями чувствительности или без них, расстройствами функции тазовых органов, которые восстанавливаются в течение 24 ч. Наиболее типичным признаком преходящего нарушения спинномозгового кровообращения считают миелогенную перемежающуюся хромоту (по Д.К. Богородинскому и А.А. Скоромцу). Клинически это характеризуется быстро нарастающей при ходьбе слабостью одной или обеих ног с возникновением ощущения их подкашивания. Спинномозговые симптомы продолжаются от нескольких минут до часа. Клинические признаки выражаются в виде центрального или вялого парапареза ног с отсутствием глубоких рефлексов и снижением мышечного тонуса. Расстройства чувствительности проявляются гиперестезией по сегментарному или проводниковому типу. Нарушения работы сфинктеров отмечают в виде императивных позывов к мочеиспусканию или задержки мочеиспускания и стула.
Преходящие нарушения спинномозгового кровообращения имеют быстрое обратное развитие. Первыми восстанавливаются двигательные функции. У большинства пациентов заболевание имеет ремиттирующее течение. Провоцирующими факторами могут быть резкие движения, падения, интеркуррентные инфекции, интоксикации и т.п.

Патогенез динамического нарушения спинномозгового кровообращения связан со спазмом радикуломедуллярных артерий, что подтверждается на модели экспериментальной миелоишемии. Патогенез миелогенной перемежающейся хромоты заключается в нарушении притока крови к мотонейронам передних рогов спинного мозга. Известно, что при физической нагрузке в норме сосуды на уровне центров передних рогов спинного мозга расширяются. При сужении просвета сосудов и изменении функциональной способности стенки расширяются, при нагрузке кровоток уменьшается, кровообращение двигательных нейронов ухудшается и возникают спинномозговые симптомы. Аналогичные нарушения происходят и при затруднении венозного оттока.

Следует отметить, что у трети пациентов после повторных преходящих нарушений полной нормализации функции спинного мозга не наступает. Укорачивается время ходьбы до наступления слабости ног, которая после короткого отдыха проходит. На высоте слабости ног коленные и ахилловы рефлексы оживляются, нестойким бывает

симптом Бабинского. Нарушения чувствительности проявляются сегментарной или пятнистой гипестезией либо гиперестезией.

Преходящие миелоишемии в гериатрическом возрасте чаще локализуются в сегментах нижней половины спинного мозга. Как известно, грудной отдел находится в худших условиях кровоснабжения. Особенно уязвимы сегменты спинного мозга между бассейнами радикуломедуллярных артерий на уровне $D_{IV}$, реже $D_{VIII-X}$. Этот уровень соответствует «критическим зонам» спинномозгового кровообращения.
Клиническая картина хронического нарушения спинномозгового кровообращения представлена медленно прогрессирующим поражением спинного мозга. При субкомпенсированной миелоишемии наблюдают двигательные расстройства (спастические, атрофические или смешанные парезы) с нарушением функции ходьбы. Иногда они сочетаются с нестойким нарушением чувствительности и функции сфинктеров тазовых органов. Больные при этом сохраняют двигательную способность в полной мере. При декомпенсированной миелоишемии двигательные нарушения более выражены с наличием преимущественно смешанных парапарезов, которые сопровождаются нарушениями функции тазовых органов, расстройствами чувствительности. Такие пациенты нередко нуждаются в посторонней помощи. Морфологическую основу дисциркуляторной миелоишемии составляют диффузные тяжелые изменения нервных клеток и рарефикация мозговой ткани.

При медленно прогрессирующем ишемическом поражении спинного мозга с многосегментным некротическим распадом мозговой ткани двигательные расстройства могут достигать стадии паралича и больные приковываются к постели.

Несмотря на обычно медленное, постепенное развитие заболевания, не исключается острое его начало с дальнейшим хроническим течением. Нередко течение заболевания длительное время остается стабильным, а летальный исход наступает в результате сердечно-сосудистых, дыхательных осложнений или от интеркуррентных заболеваний. Длительность заболевания может быть от 2 до 25 лет. Почти у половины пациентов заболевание начинается с гипотрофии мышц или фасцикулярных подергиваний как в руках, так и в ногах. У других больных вначале появляется скованность или слабость в ногах, реже чувство онемения либо парестезии в дистальных отделах нижних конечностей. В дальнейшем эти первоначальные симптомы в зависимости от локализации сосудистого процесса развиваются с преобладанием признаков атрофических, спастических либо смешанных парезов.
При ишемическом поражении шейных сегментов спинного мозга у больных развивается атрофический парез соответствующих миотомов с арефлексией на руках, нечеткими расстройствами чувствительности. У $^2/_3$ пациентов к атрофии мышц плечевого пояса присоединяются аналогичные явления и в мышцах туловища, тазового пояса. У $^1/_3$ больных с шейной миелоише-мией наряду с атрофией мышц повышаются глубокие рефлексы и развивается синдром бокового амиотрофического

склероза. Если миелоишемия связана с поражением позвоночной артерии и ее ветвей, то нарушения кровообращения распространяются и на продолговатый мозг (бульбомиелоишемия). Бульбарные расстройства проявляются атрофией и фасцикулярными подергиваниями мышц языка, мягкого нёба, круговой мышцы рта и др. Особенно часто такой синдром развивается при атеросклерозе позвоночных артерий на фоне аномалии Киммерле.

При локализации ишемии на уровне верхнешейных сегментов развивается спастический тетрапарез. Миелоишемия грудных сегментов проявляется спастическим нижним парапарезом. При поражении задних спинальных артерий к спастическим признакам присоединяются расстройства глубокой чувствительности (с утратой и вибрационного чувства) и сенситивная атаксия.

Хроническая миелоишемия нижней половины спинного мозга сопровождается спастическим парапарезом ног, проводниковым или сегментарным типом расстройства чувствительности и нарушением функции тазовых органов. Эти явления вначале имеют перемежающийся характер - усиливаются при ходьбе и уменьшаются в покое. Позже спинальные признаки становятся стойкими и необратимыми. Патогенез спастического парапаре-за при миелоишемии в нижней половине спинного мозга связан со стенозом и уменьшением кровотока в одной из радикуломедуллярных артерий, вызванными чаще атеросклерозом аорты и ее ветвей в сочетании с дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника у людей пожилого и старческого возраста. При уменьшении кровотока в радикуломедуллярной артерии ишемия развивается в дистальных отделах бассейна по принципу «последнего луга».

Течение хронической миелоишемии бывает медленным и длительным. В начале заболевания симптомы имеют преходящий характер, затем - постепенно прогрессирующий. Нередко миелоишемия развивается толчкообразно и прогрессирующе, каждый раз усиливаясь после провоцирующих факторов в виде травмы, физического перенапряжения, простуды и т.п.

Следующий вариант течения - ишемический спинальный инсульт, когда нарушение спинномозгового кровообращения развивается внезапно, остро (до суток) или подостро (от 2 до 5 сут). Острые инсульты чаще встречаются на уровне нижней половины спинного мозга, а хронические миелоишемии - чаще на уровне шейных сегментов. У $^{2}/_{3}$ больных можно выделить фазу предвестников спинального инсульта: преходящая слабость нижних или верхних конечностей либо миотома (одного, нескольких), преходящие парестезии и онемения в зоне дерма-тома или по спинальному проводниковому типу, преходящие нарушения работы сфинктеров тазовых органов (недержание мочи, кала или их задержка). Некоторые из предвестников не являются собственно расстройством кровообращения и зависят от первичного этиологического фактора (например, сподни-логенные боли и т.п.).

Предвестники бывают близкие (за часы или несколько суток до спинального инсульта) и отдаленные. Предвестники следует рассматривать как быстропреходя-щую локальную ишемию спинного мозга, т.е. микроинсульты, быстро компенсируемые коллатеральным кровообращением и не оставляющие после себя заметных последствий. Нередко у пациентов геронтологического возраста встречается синдром миелогенной перемежающейся хромоты, изредка этот вариант сочетается с периферической перемежающейся хромотой, резкими болями в икроножных мышцах, что обычно наблюдают при синдроме Лериша (стенозировании или окклюзии развилки брюшной аорты).

Инфаркт спинного мозга обычно развивается остро, однако степень остроты может варьировать от молниеносной до нескольких часов. Миелоинфаркту нередко сопутствует боль в позвоночнике. Эта боль исчезает вскоре после развития пара-анестезии и паралича. Следует отметить, что у ряда пациентов в первые минуты ишемии спинного мозга возникали мышечные подергивания и дрожание конечностей. Эти признаки напоминали наблюдения при перевязке брюшной аорты у экспериментальных животных.

В момент развития тяжелого спинального инфаркта нередко отмечают рефлекторные церебральные расстройства в виде обморока, головной боли, тошноты, общей слабости. Однако все эти общемозговые симптомы сравнительно быстро проходят, а спинномозговые расстройства остаются выраженными и зависят от локализации инфаркта (тетраплегия, параплегия или миотомный парез). Практически у всех пациентов нарушена чувствительность и обнаруживаются расстройства функции тазовых органов. Бичом больных со значительным поражением поперечника спинного мозга являются трофические расстройства в виде пролежней. Часто они развиваются быстро, несмотря на тщательный уход. Буквально в течение несколько дней развиваются некротические язвы на крестце и области трохантеров. Возникаюшая в таких случаях местная инфекция всегда грозит переходом в септическое состояние, что ухудшает прогноз. Детали клинической картины целиком зависят от топографии инфаркта по длине и поперечнику спинного мозга.

Нередко представляется возможность установить ангиотопи-ческие синдромы выключения отдельных радикуло-медуллярных артерий.

**Синдром Унтерхарншейдта** - приступы быстро возникающего тетрапареза с кратковременным выключением сознания. Объясняются транзиторными локальными ишемиями в верхнем артериальном бассейне спинного мозга (позвоночной артерии и ее ветви).

**Синдром Персонейджа-Тернера** - предвестник ишемического инсульта. Заключается в сильной боли в позвоночнике или в соответствующем корешке продолжительностью от нескольких часов до суток. В последующем - острое развитие паралича мышц проксимального отдела верхних конечностей. Синдром отличают

однотипный патогенез и сходный состав клинических симптомов в синдроме парализующего ишиаса. При этом наблюдают слабость в перонеальных, тибиальных и ягодичных мышцах. С момента присоединения паралича боль обычно уменьшается.

**Синдром миелогенной перемежающейся хромоты** - проявление периодических расстройств кровообращения в нижнем артериальном бассейне. Характерны слабость, чувство онемения ног, иногда нарушения функций тазовых органов. После непродолжительного отдыха эти явления проходят.

**Синдром каудогенной перемежающейся хромоты** (синдром Вербиста) состоит из мучительных парестезий (онемения), возникающих при ходьбе. Слабость присоединяется позже. Объясняется преходящей ишемией корешков конского хвоста.

При выключении крупных шейных радикуломедуллярных артерий развиваются вялый (либо сочетанный со спастическим) паралич верхних конечностей и центральный паралич нижних. Нередко возникают сегментарные и проводниковые нарушения чувствительности, расстройства функции тазовых органов по центральному типу.

При компрессии верхней дополнительной радикуло-медул-лярной артерии остро развивается нижний парапарез, диссоциированная параанестезия с верхней границей на дерма-томе $D_1$-$D_2$, нарушения тазовых функций (задержка мочи). Часто развиваются признаки центрального паралича (синдром Бабинского). Оживление глубоких рефлексов происходит в течение 5-6 дней.

Выключение артерии Адамкевича приводит к развитию вялого нижнего парапареза (параплегии), диссоциированной или тотальной параанестезии с верхней границей от $D_{IV}$ до $D_{XII}$-$L_I$. Всегда имеются нарушения тазовых функций (недержание или задержка). Обычно быстро присоединяются пролежни. В клинической картине встречаются варианты в зависимости от роли пораженной артерии в кровоснабжении спинного мозга по его длиннику.

**Синдром нижней дополнительной радикуломедуллярной артерии** развивается обычно при грыже диска $L_{IV}$-$L_V$ или $L_V$-$S_I$. Складывается из миотомного пареза ($L_{IV}$-$L_V$), сегментарных или корешковых расстройств чувствительности. Известен под названием «парализующий ишиас» (de Seze et al., 1987). Возможны варианты распределения пареза в перонеальных и тибиальных группах мышц. Признак миотомного пареза - вовлечение ягодичных мышц.

**Синдром беспокойных ног** - это болезненный комплекс в виде неприятных ощущений в нижних конечностях (тяжесть, стягивание, ползание мурашек в «глубине мышц, в костях» голеней, реже - бедер и стоп), возникающих в покое, обычно когда пациент укладывается спать, и уменьшающихся при активных движениях. У части больных аналогичные ощущения возникают при длительном сидении. Вставание и ходьба практически

устраняют жалобы. Периодически возникающая потребность в ходьбе, прерывающая засыпание или ночной сон, является фактором невротизации больных по астеническому или депрессивному типу. Впервые описал синдром «неутомимых ног» Витмак (1861). Термин «беспокойные ноги» предложил шведский нейрохирург К. Экбом в 1945 г., поэтому иногда в литературе этот синдром встречается как «синдром Витмака-Экбома». Средняя заболеваемость им в различных популяциях составляет от 1 до 15%. У большинства пациентов симптомы болезни - основная причина нарушений сна. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Отмечена достоверная ассоциация этого синдрома с беременностью (появляется в III триместре беременности). Синдром беспокойных ног чаще дебютирует во 2-4-м десятилетии жизни. Высказывали различные предположения по поводу его этиологии: дефицит железа, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, почечная недостаточность, полинейропатия, болезнь Паркинсона, дефицит $B_{12}$ и фолиевой кислоты, синдром Жиля де ля Туретта, гипотиреоидизм и т.п.
Международной исследовательской группой по изучению синдрома беспокойных ног (1995) выделены четыре облигатных симптома заболевания:

• парестезии, вызывающие необходимость двигать конечностями;

• невозможность днем длительно сохранять состояние физического покоя;

• возникновение симптомов в покое (сидя или лежа) и исчезновение либо временное облегчение во время движения;

• максимальная выраженность симптомов вечером перед сном и ночью.

Кроме того, выделен ряд дополнительных критериев, которые могут присутствовать, но не обязательны для установления диагноза:

• нарушение сна;

• наличие произвольных движений конечностями во сне и аналогичных им движений в покое и во время бодрствования;

• длительность симптомов с обострениями и ремиссиями;

• нормальные результаты неврологического исследования и данных электронейромиографии при идиопатических формах синдрома и наличие соответствующих клинических и лабораторных изменений при симптоматических вариантах синдрома беспокойных ног;

• отягощенная наследственность;

• положительный лечебный ответ на допамин.

Клиническая практика показывает, что у всех многочисленных пациентов с такими «классическими» жалобами (симптомами), составляющими синдром беспокойных ног,

удается достоверно обнаружить признаки нарушения венозного кровообращения в спинном мозге (спондилогенно-дискоген-но-венозная радикуломиелоишемия люмбосакральной локализации, наличие артериовенозной мальформации на уровне нижней половины спинного мозга и др.). Симптомы такого синдрома относят к нарушению функции задних канатиков спинного мозга, а их усиление связано с нарастанием в покое венозного застоя в венах задней поверхности спинного мозга как у беременных, так и при наличии грыжевых выпячиваний поясничных дисков, что хорошо визуализируется на магнитно-резонансных томограммах позвоночника и спинного мозга. Патогномоничным и высокоинформативным является симптом венозного толчка по А.А. Скоромцу (парестезии в ногах при сдавлении нижней полой вены на уровне пупка справа, т.е. при компрессии этой вены к переднебоковой поверхности позвоночника). Обьективными признаками считают: утрату или укорочение вибрационного чувства на лодыжках, снижение или утрату глубокого рефлекса с длинного разгибателя большого пальца стопы ($L_V$-корешок) и слабость этой мышцы, гипестезию на большом пальце ноги. Терапевтический эффект оказывают курсы венотонизирующих препаратов (троксерутин, детралекс и др.) и декомпрессия крупных корешковых вен.

## Диагностика

Сосудистое поражение спинного мозга диагностируют по темпу развития клинической картины и ее особенностям. Важное диагностическое значение имеют МРТ и селективная спинальная ангиография. С помощью спинальной ангиографии определяют все детали строения сосудистой мальформации, а МРТ достаточно хорошо визуализирует состояние самого спинного мозга, удается выявить его постишемическую атрофию или гематомиелию. Наличие симптома артериального толчка (по А.А. Скоромцу) служит основанием для проведения селективной спинальной ангиографии. Этот феномен определяют следующим образом: в положении больного лежа на спине врач проводит прижатие брюшной аорты на уровне пупка слева к переднебоковой поверхности позвоночника; после исчезновения пульсации аорты сдавление продолжается 10-15 с; в этот период у пациента возникает разной интенсивности боль в определенном участке позвоночника или стреляющего характера корешковая боль, которая исчезает вскоре после прекращения сдавления аорты. Часто на фоне такой боли или без нее во время сдавления аорты пациенты отмечают парестезии в ногах (онемение, покалывание, вибрация, чувство холода) и/или в спине.

Описанный симптомокомплекс патогномоничен для сосудистых мальформаций в позвоночном канале (артериовенозные аневризмы, ангиоматоз). При компрессии брюшной аорты сосудистая система позвоночника и спинного мозга обеспечивает коллатеральный кровоток под повышенным артериальным давлением, и имеющиеся сосудистые мальформации резко увеличиваются в объеме и вызывают локальную или

корешковую боль, проводниковые спинномозговые (преимущественно заднеканатиковые) парестезии. При появлении признаков боли и парестезий сдавление аорты следует прекращать, чтобы не спровоцировать разрыва сосудистой мальформации. Вместе с тем для уточнения локализации боли в позвоночнике прием сдавления брюшной аорты можно повторить.

Наличие симптома венозного толчка (по А.А. Скоромцу) проверяют также в положении пациента на спине. При сдавлении нижней полой вены на уровне пупка справа возникает локальная боль по ходу нижнегрудного, пояснично-крестцово-го отделов позвоночника и/или проводниково-сегментарные парестезии в нижней половине тела. Пациент лежит на спине, врач находится справа от него. При сдавлении нижней полой вены к переднебоковой поверхности позвоночника затрудняется венозный отток из позвоночного канала и при наличии сосудистой мальформации (эпидурально, субдурально, интра-медуллярно) она увеличивается в объеме и клинически проявляет себя. Экспозиция сдавления нижней полой вены не должна превышать 15 с. Если за это время не возникают боли или парестезии - симптом отсутствует. При выявлении симптома венозного толчка больной нуждается в селективной спинальной ангиографии или МРТ с сосудистой программой для уточнения строения и локализации сосудистой мальформации для определения лечебной тактики.

Среди приобретенных поражений сосудистой системы спинного мозга наиболее часто встречаются атеросклероз и его осложнения. Редко наблюдаются васкулиты (артерииты, флебиты). Атеросклеротические изменения локализуются в стенке аорты, ее сегментных ветвей (межреберных, поясничных, крестцовых артерий), крупных радикуломедуллярных или перимедуллярных артерий. Клинические и клинико-анатомиче-ские исследования показывают, что атеросклеротические поражения сосудистой стенки наиболее выражены в стенках аорты и заметно уменьшаются по частоте и выраженности в дистальных отделах снабжающей спинной мозг артериальной сети.

Атеросклеротические изменения сосудов являются постоянными, однако клинические симптомы нередко вначале имеют интермиттирующее течение. Декомпенсация спинномозгового кровотока возникает при колебаниях артериального давления в обоих направлениях. Миелоишемия люмбо-сакральных сегментов может возникать вследствие нарушения общей гемодинамики на фоне артериальной гипотензии, когда максимальное артериальное давление бывает ниже 90 мм рт.ст. Из литературных источников известно, что миелоишемия развивается при артериальном давлении ниже 55 мм рт.ст. и при уменьшении дебита кровотока ниже 40 мл/кг в минуту. Чаще срыв компенсации спинномозгового кровообращения возникает при резком повышении артериального давления более 190-200 мм рт.ст. У трети пациентов при этом наблюдают сочетание миелоише-мии с ишемией в головном мозге. Именно поэтому при анализе клинической картины у больных с гипертоническими кризами

следует иметь в виду возможность возникновения очагов поражения как в головном, так и в спинном мозге.
Важные патогенетические факторы миелоишемии - дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника (деформирующий спондилоз, деформирующий спондилоартроз, остеохондроз диска, грыжи диска, гормональная спондилопатия) и его травмы. Практически у всех пациентов старческого возраста имеется конкурентное сочетание атеросклероза сосудов и спон-дилогенного воздействия на них. Часто способствуют развитию миелоишемии диабет и алкогольная интоксикация.

Ятрогенные миелоишемии наблюдают при выполнении аор-тографии (возникают холестериновые эмболы в сосудах спинного мозга вследствие экскориации атероматозной бляшки кончиком катетера в аорте); при проведении перидуральной анестезии в целях обезболивания во время оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, включая удаление аденомы предстательной железы; при операциях на позвоночнике и паравертебральной зоне, а также при грубых манипуляциях при мануальной терапии и др.

## Лечение

Лечение больных с нарушениями спинномозгового кровообращения проводят поэтапно в зависимости от варианта клинического течения. Неотложные мероприятия необходимо осуществлять в острой фазе спинального инсульта. В случаях сдавления радикуло-медуллярных артерий и крупных корешковых вен грыжей межпозвонкового диска требуется срочное оперативное вмешательство. Независимо от возраста пациента следует госпитализировать в неврологическое отделение, лучше в палату интенсивной терапии, где ему вводят спазмолитические и улучшающие коллатеральное кровообращение препараты, а также улучшающие микроциркуляцию, антикоагулянты, ноотропные средства, антигипоксанты, противоотечные, улучшающие сердечно-сосудистую и дыхательную деятельность.

На модели экспериментальной миелоишемии исследован протективный эффект блокаторов медленных кальциевых каналов: флунаризин улучшает мозговое кровообращение и кислородное обеспечение мозга, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов. Механизм защитного действия скорее связан с аккумуляцией ингибиторов внутриклеточного кальция, а не с прямым эффектом на мышцы сосудов. «Терапевтическое окно» и доза соответствуют уровню гипотензии. Обстоятельно исследован нимодипин, являющийся антагонистом ионов кальция, он способен снижать сопротивление резистивных артериол головного и спинного мозга, улучшать мозговое кровообращение и уменьшать гипоксические явления. Кроме того, на экспериментальной модели подтверждено протективное действие про-пентофилина, простациклина $E_1$ (алпростадил), кортексина*, блокаторов субтипа N-метил-d-аспартата (мемантин, элипродил), диаспирина, амилоид-бета-А4 протеина,

аллопуринола, свободных радикалов 21-аминостероидов (тирилазад), магния сульфата и др.
Больным нередко приходится проводить оперативные вмешательства с временным выключением аорты или ее крупных ветвей. Во время таких вмешательств существует опасность развития миелоишемии. Хорошее предохранение от пости-шемического поражения спинного мозга удается осуществить путем региональной инфузии охлажденного раствора и аденозина фосфата при операциях на аорте. Уменьшение последствий миелоишемии наступает уже при охлаждении спинного мозга до 30 °С. Селективное глубокое охлаждение спинного мозга до 22,8 °С предотвращает параплегию при клипировании аорты в течение 45 мин. Наиболее эффективные профилактические мероприятия проводят при выполнении селективной спинальной ангиографии с уточнением источников кровоснабжения спинного мозга. При проведении оперативных вмешательств стали применять экстракорпоральное кровообращение и шунтирование аорты и межреберных артерий в случае их участия в кровоснабжении спинного мозга.

При артериовенозных мальформациях проводят эндова-скулярные вмешательства с эмболизацией или баллонизацией аневризмы.

При миелоишемии любого генеза из общетерапевтических мероприятий используют антиоксидантные препараты, антагонисты серотонина, гипербарическую оксигенацию, различные физиотерапевтические процедуры, электростимуляцию спинного мозга, магнитную стимуляцию, магнитотерапию и др. Необходимо также систематическое применение противоскле-ротических препаратов, ноотропных средств, витаминов и др.

Вне зависимости от возраста пациента рекомендуют проводить реабилитационные мероприятия с учетом состояния сердечно-сосудистой системы и интеллектуально-мнестических функций.

## Прогноз

Прогноз при сосудистых поражениях спинного мозга зависит от этиологического фактора и возможности его своевременного устранения. Так как более чем $^{2}/_{3}$ случаев острого развития миелоишемии связано с компрессионными факторами, такие пациенты нуждаются в срочном обследовании на предмет исключения грыжи межпозвонкового диска, травматического фрагмента при переломе позвоночника, опухоли (параили интравертебральной). В целом благоприятные исходы миелоишемии встречаются примерно в 70% случаев.

# Глава 10. Инфекционные и воспалительные заболевания нервной системы

## менингиты

Менингит - воспаление оболочек головного и спинного мозга. Воспаление твердой мозговой оболочки обозначают термином «пахименгит», а воспаление мягкой и паутинной мозговых оболочек - «лептоменингит». Наиболее часто встречают воспаление мягких мозговых оболочек, при этом используют термин «менингит». Его возбудителями могут быть различные патогенные микроорганизмы: вирусы, бактерии, простейшие.

### Классификация

По **этиологии** различают бактериальные (менингококковый, пневмококковый, стафилококковый, туберкулезный и др.), вирусные (острый лимфоцитарный хориоменингит, вызванный энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, эпидемического паротита и др.), грибковые (кандидозный, криптококкозный и др.), про-тозойные (при токсоплазмозе, малярии) и другие менингиты.

По **характеру воспалительного процесса** в оболочках и изменений в ликворе различают серозный и гнойный менингит. При серозном менингите в ликворе преобладают лимфоциты, при гнойном - нейтрофилы.

По **патогенезу** менингиты разделяют на первичные и вторичные. Первичный менингит развивается без предшествующей общей инфекции или инфекционного заболевания какого-либо органа, а вторичный бывает осложнением инфекционного заболевания (общего или локального).

По **распространенности процесса** в оболочках мозга выделяют генерализованные и ограниченные менингиты (например,

на основании головного мозга - базальные менингиты, на выпуклой поверхности больших полушарий головного мозга - конвекситальные менингиты).

**В зависимости от темпа** начала и течения заболевания выделяют молниеноносные, острые, подострые (вялотекущие) и хронические менингиты.

По **степени тяжести** клинической картины выделяют легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую формы.

### Гнойные менингиты

### Эпидемический цереброспинальный менингит (менингококковая инфекция)

В мире регистрируются 3-10 случаев менингококкового менингита на 100 000 населения.

Этиология и патогенез

Заболевание вызывается грамотрицательным диплококком - менингококком Вейксельбаума. Заболевание передается воздушно-капельным путем. Входными воротами становятся слизистая оболочка зева и носоглотки. Менингококки проникают в нервную систему гематогенным путем. Источником инфекции бывают не только больные, но и здоровые носители. Наиболее часто заболевают менингитом зимой и весной. Спорадические заболевания отмечают в любое время года.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет в среднем 1-5 дней. Заболевание развивается остро: сильный озноб, температура тела повышается до 39-40 °C. Появляется и быстро нарастает интенсивная головная боль с тошнотой или многократной рвотой. Возможны бред, психомоторное возбуждение, судороги, нарушения сознания. В первые часы выявляют оболочечные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига), нарастающие ко 2-3-му дню болезни. Глубокие рефлексы оживлены, брюшные снижены. При тяжелом течении возможны поражения ЧН, особенно III и VI (птоз, анизокория, косоглазие, диплопия), реже VII и VIII. На 2-5-й день болезни нередко появляются герпетические высыпания на губах. При появлении различных кожных высыпаний (чаще у детей) геморрагического характера регистрируют менингококкемию. Ликвор мутный, гнойный, вытекает под повышенным давлением. Обнаруживают нейтрофильный плеоцитоз (до нескольких десятков тысяч клеток в 1 мкл), повышенное содержание белка (до 1-3 г/л), пониженное содержание глюкозы и хлоридов. Менингококк можно также выделить из слизи, взятой из носоглотки. В крови - лейкоцитоз (до $30\times10^9$/л), выраженный сдвиг лекоцитарной формулы влево до миелоцитов и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

По выраженности клинических симптомов выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую формы течения. Наряду с поражением оболочек мозга в процесс вовлекается и мозговое вещество, что клинически проявляется уже с первых дней болезни нарушением сознания, судорогами, парезами при слабой выраженности менингеального синдрома. Возможны зрительные и слуховые галлюцинации, а в дальнейшем - расстройства памяти и поведения. Возникают гиперкинезы, повышение мышечного тонуса, расстройства сна, атаксия, нистагм и другие симптомы поражения мозгового ствола. В таких случаях диагностируют менингоэнцефалит, отличающийся тяжелым течением и плохим прогнозом, особенно при появлении признаков развития эпендиматита (вентрикулита). Для эпендиматита характерна своеобразная поза, при которой развиваются разгибательные контрактуры ног и сгибательные - рук, судороги

по типу горме-тонии, отек дисков зрительных нервов, нарастание количества белка в ликворе и ксантохромное его окрашивание.

Менингококковый менингит может быть как самостоятельной клинической формой, так и составной частью генерализованной формы менингококковой инфекции, включающей также менингококкемию.

К ранним осложнениям менингококкового менингита относятся отек мозга со вторичным стволовым синдромом и острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса-Фридериксена). Острый отек головного мозга может возникнуть при молниеносном течении либо на 2-3-й день болезни. Основные признаки - нарушение сознания, рвота, двигательное беспокойство, судороги, дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства, повышение артериального и ликворного давления.

При менингококковом менингите, протекающем с менин-гококкемией, возможна острая надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся развитием септического шока.
Отек-набухание головного мозга развивается чрезвычайно остро, характеризуется крайне тяжелым течением. На первый план выступают головная боль и рвота, а затем - расстройство сознания, появляется психомоторное возбуждение или общие тонико-клонические судороги. Наблюдается гипертермия. Лицо гиперемировано, затем цианотично, зрачки сужены, с вялой реакцией на свет. Пульс становится редким, в дальнейшем брадикардия может сменяться тахикардией. Появляются одышка, аритмия дыхания, возможен отек легких. Смерть наступает в результате остановки дыхания; сердечная деятельность может продолжаться еще в течение 10-15 мин.

Течение

Различают молниеносный, острый, абортивный и рецидивирующий варианты течения менингококкового менингита. Острое и молниеносное течение наиболее характерно для детей и молодых людей. Рецидивирующее течение встречают редко.

Диагностика

Диагностика основана на клинических данных и результатах исследования ликвора (табл. 10.1). Дифференциальную диагностику проводят с менингитами другой этиологии, менингизмом при общих инфекциях и субарахноидальным кровоизлиянием.

Профилактика

Изолируют заболевшего, проветривают помещение, в котором он находился, в течение 30 мин. Контактировавших с ним обследуют на носительство, устанавливают за ними медицинское наблюдение в течение 10 дней с ежедневной термометрией и

одновременным осмотром носоглотки ЛОР-врачом. Менингококковые полисахаридные группоспецифические вакцины (A+C, A+C+Y+W135) применяют в очагах менингокок-ковой инфекции как в период эпидемического подъема, так и в межэпидемический период (экстренная профилактика), чтобы предотвратить вторичные заболевания. Порядок проведения профилактических прививок против менингококковой инфекции, определение групп населения и сроков проведения профилактических прививок определяют органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Для экстренной профилактики менингококковой инфекции проводят химиопрофилактические мероприятия с использованием одного из антибактериальных препаратов, перечисленных в действующих санитарных правилах:

• рифампицин перорально (взрослым - по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней; детям - по 10 мг/кг массы тела через каждые 12 ч в течение 2 дней);

• азитромицин перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; детям - по 5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 3 дней); амоксициллин перорально (взрослым - по 250 мг через каждые 8 ч в течение 3 дней; детям - детские суспензии в соответствии с инструкцией по применению);

**Таблица 10.1.** Дифференциальная диагностика острых менингитов

| Ведущие признаки | Гнойный менингит | | | | | Серозный менингит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **менингококковый** | **пневмококковый** | **вызванный** *H. influenzae* | **стафилококковый** | **колибактериальный** | **энтеровирусный** | **паротитный** | **туберкулезный** |
| Возраст | Чаще дети первых 3 лет жизни, редко дети до 3 мес | Чаще дети первых 3 лет | В основном дети первых 18 мес жизни, новорожденные болеют редко | Чаще новорожденные и дети первых месяцев жизни | Новорожденные и дети первых месяцев жизни | Чаще дошкольники и младшие школьники? дети до 1 года болеют редко | Чаще дошкольники и младшие школьники? дети до 1 года не болеют | Любой возраст |
| Преморбидный фон | Не изменен | Пневмония, гайморит, отит; недавно перенесенное острые респираторные заболевания | Ослабленные дети (рахит, гипотрофия, частые острые респираторно-вирусные инфекции, отиты, пневмонии) | Гнойные поражения кожи, костей, внутренних органов; сепсис | Часто перинатальная патология; сепсис | Не изменен | Не изменен | Первичный туберкулезный очаг |
| Сезонность | Чаще зимне-летняя | Чаще осенне-зимняя | Чаще осенне-зимняя | Нет | Нет | Летне-осенняя | Зимне-весенняя | Чаще весенняя |
| Начало заболевания | Острейшее | У младших детей подострое, у старших острое, бурное | Чаще подострое | Подострое, реже бурное | Подострое | Острое | Острое | Постепенное, прогрессирующее |
| Высота температуры тела, длительность | Высокая (39-40 °C), 3-7 дней | Высокая (39-40 °C), 7-25 дней | Сначала высокая (38-39 °C), затем субфебрильная, до 4-6 нед | Высокая (38-40 °C), реже субфебриль-ная, волнообразная | Субфебриль-ная, реже высокая, 15-40 дней | Средней высоты (37,5-38,5 °C), 2-5 дней | Средней высоты или высокая (37,5-39,5 °C), 3-7 дней | Фебрильная, субфебриль-ная |

*Продолжение табл. 10.1*

| Ведущие признаки | Гнойный менингит | | | | | Серозный менингит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **менингококковый** | **пневмококковый** | **вызванный** *H. influenzae* | **стафилококковый** | **колибактериальный** | **энтеровирусный** | **паротитный** | **туберкулезный** |
| Менингеальный синдром | Резко выраженный с первых часов болезни | Выраженный, иногда неполный | Выраженный, иногда неполный | Умеренно выраженный | Слабо выраженный или отсутствует | Слабо выраженный, диссоциированный, в 15-20% случаев отсутствует | Умеренно выраженный, диссоциированный | На 2-й неделе умеренно выраженный, затем неуклонно нарастающий |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Характер ликвора: прозрачность | Мутный, беловатый | Мутный, зеленоватый | Мутный, зеленоватый | Мутный, желтоватый | Мутный зеленоватый | Прозрачный | Прозрачный | Прозрачный, ксантохром-ный, при стоянии выпадает нежная пленка |
| цитоз, $\times 10^9$/л | Нейтрофиль-ный, 0,1-1,0 | Нейтрофиль-ный, 0,01-10,0 | Нейтрофиль-ный, 0,2-13,0 | Нейтрофиль-ный, 1,2-1,5 | Нейтрофиль-ный, 0,01-1,0 | Сначала смешанный, затем лим-фоцитарный, 0,02-1,0 | Сначала смешанный, затем лим-фоцитарный, 0,1-0,5, редко 2,0 и выше | Лимфоцитар-ный, смешанный, 0,2-0,7 |
| содержание белка, г/л | 0,6-4,0 | 0,9-8,0 | 0,3-1,5 | 0,6-8,0 | 0,5-20,0 | 0,066-0,33 | 0,33-1,0 | 1,0-9,0 |

*Продолжение табл. 10.1*

| **Ведущие признаки** | **Гнойный менингит** | | | | | **Серозный менингит** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **менингокок-ковый** | **пневмококковый** | **вызванный** *H. influenzae* | **стафилококковый** | **колибактери-альный** | **энтеровирус-ный** | **паротитный** | **туберкулезный** |
| Картина крови | Лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ | Лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ | Анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ | Лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ | Высокий лейкоцитоз (20-$40 \times 10^9$), нейтрофилез, высокая СОЭ | Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ | Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ | Умеренныйлейкоцитоз, лимфоцитоз, умеренноповышенная С ОЭ |
| Ведущий клинический синдром | Менингеаль-ный, интоксикационный | Интоксикационный, энцефали-тический | Менингеаль-ный, интоксикационный | Септический | Интоксикационный, гидро-цефальный | Гипертензи-онный | Гипертензи-онный | Интоксикационный |
| Симптомы поражения ЦНС | В первые дни нарушение сознания, судороги. Нарушение слуха, гемисиндром, атаксия | Картина менин-гоэнцефалита: с первых дней нарушение сознания, очаговые судороги, параличи, поражение ЧН. Гидроцефалия | Иногда поражение ЧН, парезы конечностей | Эпилепти-формные припадки, поражение ЧН, парезы конечностей | Судороги, страбизм, гемипарезы, гидроцефалия | Иногда преходящая ани-зорефлексия, легкое поражение ЧН | Иногда поражение лицевого и слухового нервов, атаксия, гиперкинезы | Со 2-й недели конвергирующий страбизм, судороги, параличи и парезы, сопор |

*Окончание табл. 10.1*

| **Ведущие признаки** | **Гнойный менингит** | | | | | **Серозный менингит** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **менингококковый** | **пневмококковый** | **вызванный** *H. influenzae* | **стафилококковый** | **колибактериальный** | **энтеровирусный** | **паротитный** | **туберкулезный** |
| Возможные соматические нарушения | Артриты, миокардит, при смешанных формах геморрагическая сыпь | Пневмония, отит, синуситы | Трахеит, бронхит, ринит, пневмония, артриты, конъюнктивит, буккальный целлюлит, остеомиелит | Гнойные очаги кожи, внутренних органов, сепсис | Энтерит, энтероколит, сепсис | Герпетическая ангина, миалгия, экзантема, диарея | Паротит, панкреатит, орхит | Туберкулез внутренних органов, кожи, лимфатических узлов |
| Течение | Острое, санация ликвора на 8-12-е сутки | У старших детей острое, у младших нередко затяжное, санация ликвора на 14-30-е сутки | Волнообразное, санация ликвора на 10-14-е, иногда 30-60-е сутки | Затяжное, склонность к блокированию ликворных путей, абсце-дированию | Затяжное, волнообразное, санация ликвора на 20-60-е сутки | Острое, санация ликвора на 7-14-е сутки | Острое, санация ликвора на 15-21-е сутки | Острое, при лечении - подострое, рецидивирующее |

• спирамицин перорально (взрослым - по3 млн МЕ в 2 приема по 1,5 млн МЕ в течение 12 ч); ципрофлоксацин перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз); цефтриаксон внутримышечно (взрослым - по 250 мг 1 раз).

## Вторичные гнойные менингиты

Этиология

Основные возбудители у новорожденных и детей - стрептококки группы В или D, *Escherichia coli, Listeria monocitogenes, Haemophilus influenzae,* у взрослых - пневмококки, стафилококки и др. Факторы риска включают иммунодефицитные состояния, ЧМТ, оперативные вмешательства на голове и шее.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 12 сут. Затем в течение 1-3 дней развивается острый назофарингит с высокой температурой тела (до 39-40,5 °С), ознобом, интенсивной головной болью, постепенно усиливающейся и сопровождающейся тошнотой и рвотой. Патогномоничные признаки менингита появляются через 12-24 ч. Выражены боль и ригидность мышц шеи. Появляются симптомы Кернига и Брудзинского, фотофобия и общая гиперестезия. Иногда отмечают страбизм, птоз, неравномерность зрачков, изменение психики. В части случаев больной возбудим, беспокоен, отказывается от еды и питья; сон нарушен. Иногда психические расстройства бывают более грубыми (спутанность сознания, галлюцинации и резкая гиперактивность) или развиваются сопор, кома.
При септицемии и вовлечении в процесс не только оболочек мозга, но и вещества ЦНС, ее корешков появляются расстройства функций ЧН, гидроцефалия, парезы конечностей, афазии, зрительная агнозия и др. Такие симптомы могут развиться в любой стадии заболевания, даже после видимого выздоровления.

Лечение

Лечение при гнойных менингитах должно быть своевременным и адресным. Больного госпитализируют. Назначают специфическую и симптоматическую терапию. Уход за больным такой же, как и при других острых инфекциях. Антибиотики начинают немедленно после люмбальной пункции и забора материала для бактериологического исследования и определения чувствительности микрофлоры. Используемые для эмпирической терапии антибиотики зависят от возраста больного и возбудителя (табл. 10.2). После идентификации возбудителя используют антибиотики 1-го или 2-го ряда (табл. 10.3).

**Таблица 10.2.** Антибиотики, используемые при эмпирической терапии больных менингитом в зависимости от возраста и возбудителя (Saez-Liorens X., McCracken G., 1999)

| Группа больных | Микроорганизмы | Эмпирические антибиотики |
|---|---|---|
| Новорожденные: вертикальный путь заражения | *S. agalactiae, E. coli, K. pneumoniae, K. enterococci, I. monocytocgenes* | Ампициллин + цефотаксим |
| нозокомиальная инфекция | Стафилококки*, грамотрица-тельные бактерии, *P. aeruginosa* | Ванкомицин + цефтазидим |
| Иммуносупрессивные состояния | *L. monocytogenes*, грамотрица-тельные бактерии, *P. aeruginosa* | Ампициллин + цефтазидим |

| | | |
|---|---|---|
| Нейрохирургические операции, шунты | Стафилококки, грамотрицатель-ные бактерии | Ванкомицин + цефтазидим |
| При распространенности пенициллино-резистент-ного *S. pneumoniae* | Полирезистентный пневмококк | Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин |

* Метициллинчувствительный и метициллинрезистентный *S. aureus* или *S. epidermidis* - с добавлением аминогликозида.

**Таблица 10.3.** Антибиотикотерапия после определения возбудителя менингита

| **Возбудитель** | **Средства** | |
|---|---|---|
| | **1-го ряда** | **2-го ряда** |
| **Грамположительные бактерии** | | |
| *Str. pneumoniae:* пенициллиночувстви-тельный (МПК ≤0,1 мкг/ мл) | Бензилпенициллин | Цефотаксим или цефтри-аксон |
| пенициллинопроме-жуточный (МПК = 0,1-1 мкг/мл) | Цефотаксим или цеф-триаксон | Цефепим или меропенем, рифампицин |
| пенициллинорезистент-ный (МПК >1 мкг/мл) | Цефотаксим или цеф-триаксон | Цефепим или меропенем, рифампицин |
| цефалоспориноре-зистентный (МПК >0,5 мкг/мл) | Цефотаксим или цефтри-аксон + ванкомицин | Рифампицин, меропенем |
| *Listeria monocytogenes* | Ампициллин + гента-мицин | Ванкомицин + гентамицин |
| *S. agalactiae* | Бензилпенициллин + гентамицин | Ампициллин + гентамицин |
| **Грамотрицательные бактери** | | |
| *N. meningitidis:* пенициллино-чувствительный (МПК*≤0,1 мкг/мл) | Бензилпенициллин | Цефотаксим или цефтри-аксон |

*Окончание табл. 10.3*

| **Возбудитель** | **Средства** | |
|---|---|---|
| | **1-го ряда** | **2-го ряда** |
| пенициллинопроме-жуточный, (МПК = 0,1-1 мкг/мл) | Бензилпенициллин | Цефотаксим, цефтриаксон или ванкомицин |
| β-лактамаза-положительный | Ванкомицин | |
| *H. influenzae:* ампициллиночувстви-тельная | Ампициллин | Цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол |
| ампициллинорези-стентная | Цефотаксим, цефтри-аксон | Хлорамфеникол |
| *Enterobacteriaceae* | Цефотаксим или цеф-триаксон | Цефепим, меропенем |
| *P. aeruginosa* | Цефтазидим + аминогли-козид | Цефепим, меропенем |
| *Salmonella spp.* | Хлорамфеникол, гента-мицин | Ампициллин |
| *C. albicans* | Флуконазол | Флуконазол + амфотери-цин B |

**Примечание.** МПК - минимальная подавляющая концентрация.

Стартовой терапией гнойного менингита неустановленной этиологии служит внутримышечное введение антибиотиков группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин) в дозе от 2 до 4 мг/кг в сутки или ампициллина в сочетании с канами-цином. Показано применение бензилпенициллина вместе с антибиотиками-синергистами бактерицидного действия (гентамицин и канамицин).

Для уменьшения внутричерепного давления проводят деги-дратационную терапию. Приподнимают головной конец кровати под углом 30°. Снижения внутричерепного давления в первые дни болезни можно достичь ограничением объема вводимой жидкости до 75% физиологической потребности, пока не будет исключен синдром

неадекватной секреции антидиуретического гормона (может возникать в течение 48-72 ч от начала заболевания). Ограничения постепенно отменяют по мере улучшения состояния и снижения внутричерепного давления. Предпочтение отдают изотоническому раствору натрия хлорида, на нем также вводят все лекарственные препараты. Можно применить форсированный диурез дегидратационного типа. Стартовым раствором служит маннитол (20% раствор) из расчета 0,25-1,0 г/кг, вводят его внутривенно в течение 10-30 мин, затем через 60-90 мин рекомендуется введение фуросемида в дозе 1-2 мг/кг массы тела. Существуют разные схемы дегидратации при подъеме внутричерепного давления.

Стартовая патогенетическая терапия при любых бактериальных гнойных менингитах включает введение дексаметазона. При II и III стадиях внутричерепной гипертензии глюкокорти-коиды вводят в первоначальной дозе до 1-2 мг/кг массы тела, а со 2-го дня - по 0,5-0,6 мг/кг в сутки на 4 приема в течение 2-3 сут в зависимости от скорости, с которой регрессирует отек мозга.

При гиповолемии необходимо капельное внутривенное введение изотонических растворов [натрия хлорид, натрия хлорида раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид)]. Для коррекции кислотно-основного состояния в целях борьбы с ацидозом внутривенно вводят 4-5% раствор натрия гидрокарбоната (до 800 мл). В целях дезинтоксикации внутривенно капельно вводят плазмозамещающие растворы, которые связывают токсины, циркулирующие в крови.

Для купирования судорог и психомоторного возбуждения применяют внутривенное введение диазепама (4-6 мл 0,5% раствора), внутримышечное введение литических смесей (2 мл 2,5% раствора хлорпромазина, 1 мл 1% раствора тримепери-дина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина) до 3-4 раз в сутки, вальпроевую кислоту внутривенно по 20-60 мг/кг в сутки.

При инфекционно-токсическом шоке с явлениями острой надпочечниковой недостаточности также проводят внутривенное вливание жидкостей. В первую порцию жидкости (5001000 мл) добавляют 125-500 мг гидрокортизона или 30-50 мг преднизолона, а также 500-1000 мг аскорбиновой кислоты.

Прогноз

Смертность от менингита в последние десятилетия значительно снизилась, она составляет около 14%. Многие больные остаются нетрудоспособными, поскольку диагностика и лечение запаздывают. Летальный исход чаще наступает при пневмококковой инфекции, поэтому необходимы своевременная диагностика со срочной люмбальной пункцией и интенсивная терапия.

## Серозные менингиты

Серозные менингиты характеризуются серозными воспалительными изменениями в мозговых оболочках. По этиологии различают вирусные, бактериальные (туберкулезный, сифилитический и др.) и грибковые менингиты.

## Вирусные менингиты

Острый серозный менингит вызывают различные вирусы. Наиболее часто (70-80% всех случаев) возбудителями серозных менингитов становятся энтеровирусы ЕСНО и эпидемического паротита. Известны также острый лимфоцитарный хориоменингит, гриппозные, парагриппозные, аденовирусные, герпес-вирусные менингиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита, и др. В клинической картине заболевания в большей или меньшей степени выражены менингеальные симптомы и лихорадка, что нередко сочетается с генерализованным поражением других органов. При вирусных менингитах возможно двухфазное течение заболевания. В неврологическом статусе наряду с менингеальными явлениями возможны признаки поражения центральной и периферической нервной системы. В ликворе обнаруживают лимфоциты, часто этому предшествует смешанный плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов. При серозных менингитах вирусной этиологии в ликворе часто определяют повышенное содержание белка. Возбудитель серозного менингита выявляют при вирусологическом и серологическом исследовании (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ).

Острый лимфоцитарный хориоменингит

## Этиология

Возбудитель - фильтрующийся вирус, выделенный Армстронгом и Лилли в 1934 г. Основной резервуар вируса - серые домовые мыши, выделяющие возбудитель с носовой слизью, мочой и калом. Заражение человека происходит вследствие употребления пищевых продуктов, инфицированных мышами, а также воздушно-капельным путем при вдыхании пыли. Заболевание чаще бывает спорадическим, но возможны и эпидемические вспышки.

## Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 6 до 13 дней. Возможен продромальный период (разбитость, слабость, катаральное воспаление верхних дыхательных путей), после которого температура тела внезапно повышается до 39-40 °С и в течение нескольких часов развивается выраженный оболочечный синдром с сильной головной болью, повторной рвотой и (нередко) помрачением сознания. Характерна висцеральная или гриппоподобная фаза инфекции, предшествующая развитию менингита. Температурная кривая двухволновая, начало второй волны совпадает с появлением менингеальных симптомов.

Иногда обнаруживают застойные изменения на глазном дне. В первые дни болезни возможны преходящие парезы глазных и мимических мышц. Ликвор прозрачный, давление значительно повышено, плеоцитоз - в пределах нескольких сотен клеток в 1 мкл, обычно смешанный (преобладают лимфоциты), в дальнейшем лимфоцитарный. Содержание белка, глюкозы и хлоридов в ликворе в пределах нормы.

## Диагностика

Этиологическую диагностику осуществляют путем выделения вируса, а также с помощью реакции нейтрализации и реакции связывания комплемента. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулезным менингитом, а также с другими острыми менингитами, вызванными вирусами гриппа, паротита, клещевого энцефалита, полиомиелита, Коксаки, ЕСНО, герпеса (табл. 10.4).

## Лечение

Принципы терапии серозных менингитов, направленные на предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств, следующие: охранительный режим, применение этиотропных препаратов, уменьшение внутричерепного давления, улучшение кровоснабжения мозга, нормализация метаболизма мозга.

Больные менингитом должны находиться на постельном режиме до окончательного выздоровления (до полной нормализации ликвора), несмотря на нормальную температуру тела и исчезновение патологических симптомов. В качестве средств этиотропной терапии применяют тилорон (препарат, оказывающий прямое противовирусное действие на ДНК и РНК-вирусы, по 0,06-0,125 г 1 раз в день 5 дней, затем через день до 14 дней), рекомбинантные интерфероны. В тяжелых случаях, при угрозе витальным функциям, назначают иммуноглобулины внутривенно.
При необходимости назначают дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. При внутричерепной гипертензии (повышении ликворного давления >15 мм рт.ст.) применяют дегидратацию (фуросемид, глицерол, ацетазоламид).

Проводят разгрузочную люмбальную пункцию с медленным выведением 5-8 мл ликвора. В тяжелых случаях (при осложнении менингита или энцефалита отеком головного мозга) используют маннитол.

Обязательно при серозных менингитах использование препаратов, улучшающих нейрометаболизм: ноотропов [пирити-нол, гамма-оксимасляная кислота (кальциевая соль), холина альфосцерат, гопантеновая кислота и др.] в сочетании с вита-

**Таблица 10.4.** Дифференциально-диагностические критерии серозных менингитов у детей

| | **Серозный менингит** |
|---|---|

| Ведущие признаки | энтеровирусный | паротитный | лимфоцитарный хориоменингит | туберкулезный |
|---|---|---|---|---|
| Возраст | Чаще дошкольники и младшие школьники, дети до 1 года болеют редко | Чаще дошкольники и школьники, дети до 1 года обычно не болеют | Преимущественно школьники и взрослые | Любой возраст |
| Эпидемиология: сезонность, путь передачи | Летне-осенняя, высокая контагиозность, воздушно-капельный и фекально-оральный | Зимне-весенняя, воздушно-капельный | Чаще весенняя, трансмиссивный, капельный, алиментарный | Чаще весенняя, воздушно-капельный |
| Начало болезни | Острое | Острое | Острое | Постепенное, прогрессирующее |
| Лихорадка | Чаще до 38,5 °С, длительность до 2-5 дней, в 15-20% случаев - двухволновая | 37,5-38,5 °С, 4-6 дней | До 39 °С, 6-14 дней с последующим субфебрилитетом, иногда волнообразная | Фебрильная, субфебрильная больше 2 нед |
| Преобладающий синдром | Гипертензионный | Гипертензионный | Резко выраженный гипертензионный и менингеальный | Интоксикационный |
| Головная боль | Резкая, непродолжительная | Сильная, 3-4 дня | Сильная, сначала постоянная, затем приступообразная | Умеренная постоянная |
| Менингеальные симптомы | Слабо выраженные, диссоциированные, кратковременные, в 15-20% случаев отсутствуют | Умеренные или средне-выраженные, 1-1,5 нед | Резко выражены, 1-2 нед | На 2-й неделе умеренно выраженные, затем нарастающие |
| Симптомы поражения ЦНС | В трети или половине случаев преходящая анизорефлексия, легкое поражение ЧН | Иногда поражение лицевого и слухового нервов, атаксия, гиперкинезы | Преходящая анизорефлексия, пирамидные знаки, нарушение координации | Со 2-й недели конвергирующий страбизм, судороги, параличи, парезы, сопор |

*Окончание табл. 10.4*

| Ведущие признаки | Серозный менингит | | | |
|---|---|---|---|---|
| | энтеровирусный | паротитный | лимфоцитарный хориоменингит | туберкулезный |
| Возможные соматические нарушения | Герпетическая ангина, миалгия, экзантема | Паротит, панкреатит, орхит | Экзантема, орхит, фарингит | Туберкулез внутренних органов, кожи, лимфатических узлов |
| Ликвор: прозрачность | Прозрачный | Прозрачный | Прозрачный | Прозрачный, ксантохромный, при стоянии выпадает нежная пленка |
| цитоз, в 1 мкл | Сначала смешанный, затем лим-фоцитарный, 30-800 | Сначала смешанный, затем лимфоцитарный, 100-1500 | Лимфоцитарный (до 95%), 100-1500 | Лимфоцитарный, смешанный, 50-600 |
| содержание белка (г/л), глюкозы, хлоридов | 0,066-0,33, глюкоза и хлориды - норма | 0,33-1,0, глюкоза и хлориды - норма | 0,3-0,8; глюкоза и хлориды - норма | 1-10,0, резкое снижение содержания глюкозы, умеренное-хлоридов |
| срок санации | Через 2-3 нед | Через 3 нед | На 3-5-й неделе | |
| Картина крови | Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, | Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, | Нормоцитоз или лейкопения, значительный | Умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | умеренно повышенная СОЭ, к началу 2-й недели эозинофилия | умеренно повышенная СОЭ | лимфоцитоз и умеренно повышенная СОЭ | умеренно повышенная СОЭ |
| Течение | Острое | Острое | Чаще затяжное, изредка сверхострое | Острое, при лечении - затяжное, рецидивирующее |

минами. В острый период возможно внутривенное введение этилметилгидроксипиридина сукцината 0,2 мл/кг в сутки детям и 4-6 мл/сут - взрослым.

При наличии очаговых симптомов среди нейрометаболи-ческих средств предпочтение следует отдавать центральному холиномиметику холина альфосцерату (назначают в дозе 1 мл/5 кг массы тела внутривенно капельно, 5-7 вливаний, затем внутрь в дозе 50 мг/кг в сутки до 1 мес).

После острого периода серозных менингитов или при наличии резидуальных проявлений проводят курс лечения полипептидами коры головного мозга скота в дозе 10 мг/сут внутримышечно, 10-20 инъекций 2 раза в год, и др.

Профилактика

Противоэпидемические мероприятия проводят в соответствии с особенностями этиологии и эпидемиологии менингита. При возникновении острого лимфоцитарного хориоменингита основное внимание уделяют борьбе с грызунами в жилых и служебных помещениях, при менингитах другой этиологии - повышению неспецифической резистентности организма, а также специфической профилактике.

## Туберкулезный менингит

Туберкулезный менингит встречают чаще у детей и подростков, чем у взрослых. Он, как правило, бывает вторичным, развивается как осложнение туберкулеза другого органа (легких, бронхиальных или мезентериальных лимфатических узлов) с последующей гематогенной диссеминацией и поражением мозговых оболочек.

Клиническая картина

Начало заболевания подострое, часто присутствует продромальный период с повышенной утомляемостью, слабостью, головной болью, анорексией, потливостью, инверсией сна, изменением характера, особенно у детей - в виде чрезмерной обидчивости, плаксивости, снижения психической активности, сонливости. Температура тела субфебрильная. На фоне головной боли нередко возникает рвота. Продромальный период продолжается 2-3 нед. Затем постепенно появляются слабо-выраженные оболочечные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и др.). Иногда больные предъявляют жалобы на нечеткость зрения или его ослабление. Рано появляются признаки поражения III и VI пар ЧН (незначительное двоение, небольшой птоз верхних век, косоглазие). В поздние сроки, если заболевание не распознано и не начато специфиче-

ское лечение, могут присоединяться парезы конечностей, афазия и другие симптомы очагового поражения головного мозга.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании эпидемиологического анамнеза (контакт с больными туберкулезом), данных о наличии туберкулеза внутренних органов и развитии неврологических симптомов. Решающим бывает исследование ликвора (давление ликвора повышено). Жидкость прозрачная или слегка опалесцирующая. Выявляют лимфоцитарный плеоцитоз до 600-800×$10^6$/л, содержание белка повышено до 2-5 г/л (табл. 10.5). Характерно снижение содержания глюкозы до 0,15-0,30 г/л и хлоридов до 5 г/л. При сохранении в пробирке извлеченного ликвора в течение 12-24 ч в нем формируется нежная фибриновая паутинообразная сеточка (пленка), которая начинается от уровня жидкости и напоминает опрокинутую елку. В этой пленке при бактериоскопии часто обнаруживают микобактерии туберкулеза. В крови определяют увеличение СОЭ и лейкоцитоз.
Дифференциальной диагностике способствуют посев и детальное цитологическое исследование ликвора. Если туберкулезный менингит заподозрен клинически, а лабораторные данные не подтверждают этого, по жизненным показаниям назначают противотуберкулезную терапию*exjuvantibus*.

**Таблица 10.5.** Показатели ликвора в норме и при менингитах различной этиологии

| **Показатель** | **Норма** | **Менингиты** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **туберкулезный** | **вирусные** | **бактериальные** |
| Давление | 100-150 мм вод.ст., 60 капель в минуту | Повышено | Повышено | Повышено |
| Прозрачность | Прозрачный | Прозрачный или слегка опалес-цирующий | Прозрачный | Мутный |
| Цитоз | 1-3 (до 10) клеток/мкл | До 100-600 | 400-1000 и более | Сотни, тысячи |
| Клеточный состав | Лимфоциты, моноциты | Лимфоциты (60-80%), нейтрофилы, санация через 4-7 мес | Лимфоциты (70-98%), санация через 16-28 дней | Нейтрофилы (70-95%), санация через 10-30 дней |
| Содержание: глюкозы, ммоль/л | 2,2-3,9 | Резко понижено | Норма | Понижено |
| хлоридов, ммоль/л | 122-135 | Понижено | Норма | Понижено |

*Окончание табл. 10.5*

| **Показатель** | **Норма** | **Туберкулезный менингит** | **Вирусные менингиты** | **Бактериальные менингиты** |
|---|---|---|---|---|
| белка, г/л | До 0,2-0,5 | Повышено в 3-7 раз и более | Норма или незначительно повышено | Повышено в 2-3 раза |
| Реакция Панди | 0 | +++ | 0/+ | +++ |
| Фибриновая пленка | Нет | Часто | Редко | Редко |
| Микобакте-рии | Нет | «+» в 50% случаев | Нет | Нет |

Лечение

Используют различные сочетания противотуберкулезных средств. В течение первых 2 мес и до выявления чувствительности к антибиотикам назначают четыре препарата (первый этап лечения): изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбу-тол или стрептомицин. Схему корригируют после определения чувствительности к препаратам. Через 2-3 мес лечения (второй этап лечения) часто переходят на два препарата (как правило, изониазид и рифампицин). Минимальная продолжительность лечения обычно составляет 6-12 мес. Используют несколько вариантов сочетания препаратов.

• Изониазид по 5-10 мг/кг, стрептомицин по 0,75-1 г/сут в первые 2 мес. При постоянном контроле за токсическим действием на VIII пару ЧН - этамбутол по 15-30 мг/кг в сутки. При использовании этой триады выраженность интоксикации относительно невысока, но бактерицидное действие не всегда достаточное.

• Для усиления бактерицидного действия изониазида вместе со стрептомицином и этамбутолом добавляют рифампицин по 600 мг 1 раз в день.

• В целях максимального усиления бактерицидного эффекта применяют пиразинамид в суточной дозе 20-35 мг/кг в сочетании с изониазидом и рифампицином. Однако при сочетании этих препаратов значительно возрастает риск гепатотоксического действия.

В лечении решающее значение имеют первые 60 дней заболевания. В ранних стадиях заболевания (в течение 1-2 мес) целесообразно применять внутрь глюкокортикоиды для предотвращения слипчивого пахименингита и связанных с ним осложнений.
Прогноз

До применения противотуберкулезных средств менингит заканчивался смертью на 20-25-й день заболевания. В настоящее время при своевременном и длительном лечении благоприятный исход наступает у 90-95% заболевших. При запоздалой диагностике (после 18-20-го дня болезни) прогноз плохой. Иногда возникают рецидивы и осложнения в виде эпилептических припадков, гидроцефалии, нейроэндокринных расстройств.

## энцефалиты

Энцефалит - воспаление вещества головного мозга. В настоящее время энцефалитом называют не только инфекционное, но и инфекционно-аллергическое, аллергическое и токсическое поражения головного мозга.

### Классификация

Классификация энцефалитов отражает этиологические факторы, связанные с ними клинические проявления и особенности течения.

### По срокам возникновения

• Первичные - самостоятельные заболевания, вызываемые преимущественно нейротропными вирусами:

= вирусные - полисезонные (герпетический, энтеровирусный, гриппозный, цитомегаловирусный, при бешенстве и др.); арбовирусные (трансмиссивные) [клещевой, комариный (японский), австралийский долины Муррея, американский Сент-Луис]; вызванные неизвестным вирусом (эпидемический);

= микробные и риккетсиозные (при сифилисе, боррелиозе, сыпном тифе и др.).

• Вторичные - заболевания, возникающие на фоне основного заболевания:

= постэкзантемные - коревые, краснушные, ветряночные; = поствакцинальные;

= бактериальные и паразитарные - стафилококковый, стрептококковый, туберкулезный, токсоплазменный, хламидийный, малярийный и др.

## По темпу развития и течению

• Сверхострый.

• Острый.

• Подострый.

• Хронический.

• Рецидивирующий.

## По локализации

• Корковый.

• Подкорковый.

• Стволовой.

• Поражение мозжечка.

## По распространенности

• Лейкоэнцефалит (поражение белого вещества).

• Полиоэнцефалиты (поражение серого вещества).

• Панэнцефалит.

## По морфологии

• Некротический.

• Геморрагический.

## По тяжести

• Средней тяжести.

• Тяжелый.

• Крайне тяжелый.

## Осложнения

• Отек-набухание головного мозга.

• Дислокация.

• Мозговая кома.

• Эпилептический синдром.

• Кистоз.

## Исходы

• Выздоровление.

• Вегетативное состояние.

• Грубые очаговые симптомы.

## Первичные энцефалиты

## Клещевой энцефалит (весенне-летний)

Заболевание вызывает фильтрующийся нейротропный вирус клещевого энцефалита, клиническая картина впервые описана А.Г. Пановым. Передатчиками вируса и резервуаром его в природе бывают иксодовые клещи *(Ixodes persulcftus)*. Сезонность заболевания обусловлена биологией клещей, появляющихся в весенне-летний период в больших количествах. Заболевание встречают во многих регионах: на Дальнем Востоке, в Сибири, на Урале, в Казахстане, Белоруссии, Прибалтике, Закарпатье, Ленинградской и Московской областях.

Вирус клещевого энцефалита относят к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, к экологической группе арбовирусов, т.е. вирусов, переносимых членистоногими: клещами, комарами и другими насекомыми. Вирус попадает в организм человека двумя путями: через укус клеща и алиментарно. Алиментарное заражение происходит при употреблении сырого молока, а также молочных продуктов, приготовленных из молока зараженных коров и коз. При укусе клеща вирус сразу попадает в кровь. Однако при обоих способах заражения вирус проникает в нервную систему гематогенно и по периневральным пространствам.

Инкубационный период при укусе клеща длится от 1 до 30, а в редких случаях - до 60 дней, при алиментарном способе заражения - 4-7 дней. Длительность инкубационного периода и тяжесть течения заболевания зависят от количества и вирулентности вируса,

а также от иммунореактивности организма человека. Многочисленные укусы клещей опаснее единичных.
Клиническая картина

В классификации клещевого энцефалита в зависимости от превалирования общеинфекционных, оболочечных или очаговых симптомов поражения нервной системы выделяют различные клинические формы: неочаговые и очаговые. К неочаговым относят лихорадочную, менингеальную и стертую, к очаговым - полиомиелитическую (спинальную), полиоэнцефалити-ческую (стволовую), полиоэнцефаломиелитическую (стволово-спинальную), энцефалитическую и менингоэнцефалитическую формы. Частота клинических форм варьирует в различных регионах с тенденцией уменьшения очаговых форм с Дальнего Востока к западным регионам.

При всех клинических формах заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39-40 °С и выше, озноба, сильной головной боли, повторной рвоты. Характерны ломящие боли в пояснице, икрах, мышечные и корешковые боли. Редко удается выявить продромальный период, во время которого больные жалуются на недомогание, общую слабость, умеренную головную боль.

В первые дни заболевания обычно отмечают гиперемию кожных покровов, инъекцию склер, возможны желудочно-кишечные расстройства (жидкий стул, боли в животе), реже - боль в горле. Самая высокая температура тела бывает на 2-е сутки заболевания, она может оставаться высокой еще в течение 5-8 дней. Однако в большинстве случаев температурная кривая носит «двугорбый» характер: с интервалом 2-5 сут между первым и вторым подъемом с последующим быстрым снижением и длительным субфебрилитетом. Второй подъем температуры соответствует проникновению вирусов в нервную систему и развитию неврологических симптомов.

С первых дней болезни обычно бывают выражены общемозговые симптомы (головная боль, рвота, эпилептические припадки), расстройства сознания различной глубины, вплоть до комы, менингеальные симптомы (общая гиперестезия, ригидность шейных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского). У многих больных отмечают выраженные психические расстройства: бред, зрительные и слуховые галлюцинации, возбуждение или депрессию.
Неврологические симптомы клещевого энцефалита многообразны. В соответствии с их преобладанием и выраженностью выделяют следующие клинические формы: полиоэнцефаломие-литическую, полиомиелитическую, менингеальную, менингоэнцефалитическую, энцефалитическую, лихорадочную, полирадикулоневритическую.

Наиболее типична **полиоэнцефаломиелитическая (полиомиелитическая) форма** клещевого энцефалита. У таких больных на 3-4-й день болезни развиваются

вялые парезы или параличи мышц шеи, плечевого пояса, проксимальных отделов верхних конечностей. Развивается типичная картина «свисающей головы». Часто вялым параличам сопутствуют бульбарные нарушения. Иногда возникает восходящий паралич Ландри с распространением слабости с нижних на верхние конечности, мышцы туловища, дыхательную мускулатуру, мышцы гортани и дыхательный центр.

**Менингеальная форма** клещевого энцефалита проявляется в виде острого серозного менингита с выраженными общемозговыми и менингеальными симптомами. В ликворе выявляют характерное повышение давления (до 500 мм вод.ст.), смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз (до 300 клеток в 1 мкл), протеинорахию до 1 г/л.

**Энцефалитическая форма** характеризуется сочетанием общемозговых и очаговых симптомов. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса возникают бульбарные, понтинные, мезэнцефалические, подкорковые, капсулярные, полушарные синдромы. Возможны нарушения сознания, часты эпилептические припадки.

**Лихорадочная (стертая) форма** характеризуется развитием общих инфекционных симптомов без признаков органического поражения нервной системы. У части таких больных возможно появление менингеальных симптомов, однако ликвор обычно не изменен. Лихорадочная форма клещевого энцефалита симулирует легкое интеркуррентное заболевание с катаральными явлениями и общим недомоганием. В настоящее время большинство авторов полагают, что выделение стертой формы клещевого энцефалита нецелесообразно в связи с трудностями клинической диагностики, поскольку эта форма занимает промежуточное положение между лихорадочной и менингеальной.

**Полирадикулоневритическая форма** протекает с признаками поражения корешков и нервов.

**Двухволновой вирусный менингоэнцефалит** в середине прошлого века был выделен А.Г. Пановым, А.А. Смородинцевым и С.Н. Давиденковым как самостоятельное заболевание. В настоящее время его рассматривают как двухволновое течение клещевого энцефалита. Болезнь начинается остро, без продромального периода. Резко повышается температура тела до 38-39 °С, появляются озноб, головная боль, головокружение, рвота, боли в мышцах и суставах, расстройства сна. С первых дней возникают менингеальные симптомы. Через 5-7 дней температура тела падает до нормальных или субнормальных значений, однако после температурной ремиссии в течение 6-10 дней происходит второй подъем температуры тела (вторая температурная волна), длящийся 10 дней. Очаговые симптомы могут отсутствовать или проявляться в виде умеренного центрального гемипареза, мозжечковых расстройств, вегетативных нарушений с гипергидрозом, гипогликемией, анорексией. Иногда

развиваются мононевриты, невриты и радикулиты. В ликворе обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка, в крови - лейкоцитоз.

Для клещевого энцефалита характерно наличие хронических, протекающих прогредиентно форм заболевания. Среди таких вариантов энцефалита в 4-18% случаев встречают кожевниковскую эпилепсию. Клиническая картина характеризуется постоянными миоклоническими подергиваниями в определенных группах мышц. На этом фоне периодически возникают развернутые эпилептические припадки с клонико-тоническими судорогами и потерей сознания. Кожевниковская эпилепсия может сочетаться с другими очаговыми симптомами клещевого энцефалита (например, вялые парезы мышц верхних конечностей и шеи). Течение бывает прогрессирующим (с распространением миоклоний на другие мышцы и учащением больших эпилептических припадков), ремиттирующим (с ремиссиями различной длительности) и стабильным (без выраженной прогредиентно-сти). При кожевниковской эпилепсии основные патоморфологические изменения деструктивного характера обнаруживают в III-IV слое двигательной зоны коры большого мозга.
Прогредиентное течение может быть присуще полиомие-литической форме клещевого энцефалита с нарастанием вялого пареза и атрофии мышц или появлением новых парезов в разные сроки после перенесенной острой фазы заболевания. Клиническая картина этого варианта напоминает боковой амиотрофический склероз (БАС).

Течение

Симптомы болезни нарастают в течение 7-10 дней. Затем очаговые симптомы начинают ослабевать, постепенно исчезают общемозговые и менингеальные симптомы. При менингеальной форме выздоровление наступает через 2-3 нед без последствий. Может в течение нескольких месяцев оставаться астенический синдром. При полиомиелитической форме полного выздоровления, без неврологических расстройств, не бывает, сохраняются атрофические парезы и параличи, преимущественно шейных миотомов.

При энцефалитической форме нарушенные функции восстанавливаются медленно. Период восстановления может протекать от нескольких месяцев до 2-3 лет. Наиболее тяжелое течение отмечено при менингоэнцефалитической форме с бурным началом, быстро наступающим коматозным состоянием и летальным исходом. Высокая летальность (до 25%) бывает при энцефалитической и полиомиелитической формах с бульбарными нарушениями.

В последние десятилетия в связи с широкими профилактическими мероприятиями течение клещевого энцефалита изменилось. Тяжелые формы стали возникать значительно реже. Преобладают менингеальные и лихорадочные формы с благоприятным исходом.

Диагностика

В диагностике клещевого энцефалита большое значение имеют анамнестические данные: пребывание в эндемичном очаге, профессия больного, весенне-летний период, укус клеща, употребление козьего молока или сыра. Точная диагностика заболевания возможна с помощью серологических методов. Дифференцировать клещевой энцефалит следует от различных форм серозного менингита, сыпного тифа, японского комариного энцефалита (на Дальнем Востоке), острого полиомиелита.

Профилактика

Проводят мероприятия по борьбе с клещами, иммунизацию населения, уничтожение грызунов в эндемичных очагах, используют специальную одежду для предупреждения клещевых укусов. Профилактика клещевого энцефалита включает специфические и неспецифические мероприятия защиты. Самый эффективный способ профилактики клещевого энцефалита - вакцинопрофилактика.

## Нейроборрелиоз (Лайм-боррелиоз)

Лайм-боррелиоз - зоонозное природно-очаговое заболевание с преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, склонное к хроническому течению. В России заболеваемость составляет 1,7-3,5 случая на 100 000 населения в год повсеместно. Чаще болеют дети до 15 лет и взрослые в возрасте 25-44 лет.

Этиология

Возбудители - три вида боррелий: *Borrelia burgdorferi, Borre-lia garinii* и *Borrelia afzelii.*

## Эпидемиология

Источник инфекции и резервуар - многие виды диких и домашних животных (грызуны, белохвостые олени, лоси и др.). В природных очагах возбудители циркулируют между клещами и дикими животными. Переносчики - *Ixodes ricinus, Ixodes persulcatus*. Путь передачи - через укусы клеща с его слюной (трансмиссивный), с фекалиями (при их втирании в месте укуса при расчесах), реже алиментарный (при употреблении сырого козьего молока). Характерна сезонность (с мая по сентябрь).

Клиническая картина

**Инкубационный период** продолжается от 1 до 50 дней, в среднем 10-12 сут. У половины инфицированных I стадия (локальная инфекция) держится в течение 1-го месяца после укуса клеща. Характерны острое или подострое начало, гриппоподобное течение с лихорадкой, головной болью, недомоганием, болями в мышцах и суставах, общей слабостью, иногда с выраженным ознобом. Повышенная температура тела (от 37 до 39-40 °С) продолжается до 10-12 сут. Иногда бывают тошнота, рвота. Возможны лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, менингизм (без изменений ликвора).

Патогномоничный признак - мигрирующая кольцевидная эритема, способная быть единственным проявлением **I стадии** болезни (20% больных). Сначала в месте укуса клеща возникает пятно или папула (участок гомогенной гиперемии), постепенно поражение равномерно увеличивается до десятков сантиметров в диаметре. Края пятна четкие, ярко-красные, приподняты над уровнем кожи. У части больных в центре пятна эритема постепенно бледнеет и превращается в кольцевидную, приобретает цианотичный оттенок. В зоне пятна возникают зуд и умеренная болезненность. При лечении эта эритема держится несколько дней, а без лечения - до 2 мес и более. После ее исчезновения остаются слабая пигментация, шелушение и атрофические изменения кожи в виде «папиросной бумаги».

У 10-15% инфицированных через несколько недель развивается **II стадия** (диссеминация боррелий). Присоединяются серозный менингит (головная боль, тошнота, рвота, светобоязнь в сочетании с невропатией лицевого нерва или других ЧН; в ликворе - умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка, легкое снижение концентрации глюкозы) и/или другие признаки поражения нервной системы (периферической и центральной) в виде вялотекущего энцефалита, миелита, радикулоневрита или мононеврита, менингорадикулита с характерными симптомами нарушения функций этих структур нервной системы (интенсивные корешковые боли, нарушения чувствительности, периферические и центральные парезы, менингеальные знаки и т.п.). Возможно сочетание с признаками поражения сердца и сосудистой системы (кардиалгия, сердцебиение, артериальная гипертензия, миокардит, нарушения проводимости, вплоть до атриовентрикулярной блокады), нарушения функций печени (безжелтушный нетяжелый гепатит) и редко конъюнктивиты, ангины, бронхиты, орхиты, нефриты.

Через 1-3 мес (иногда через 6-12 мес) после окончания первых двух фаз формируется **III стадия**(персистенции). Болезнь приобретает длительное рецидивирующее течение. Клиническая картина проявляется головной болью, нарушениями сна, повышенной утомляемостью, слабостью, легкой возбудимостью, раздражительностью или депрессией (астеновегетативный синдром), миалгиями, мигрирующими артралгиями. У 10% больных развиваются признаки хронического энцефаломиелита с парезами конечностей (центрального или смешанного типа), проводниковыми нарушениями чувствительности, множественными мононевритами, расстройствами памяти и других когнитивных функций. Возможны кератиты, передние увеиты, невриты зрительных нервов, ретинальные васкулиты и др. Изменения вещества головного и спинного мозга обнаруживают при МРТ.

Диагностика

Кроме типичной клинической картины и выявления фаз-ности ее течения, помогают диагностике реакция непрямой иммунофлюоресценции для выявления антител к боррелиям, а также полимеразная цепная реакция для выявления ДНК боррелий в

сыворотке, ликворе, синовиальной жидкости, тканях. Дифференциальную диагностику проводят с клещевым энцефалитом, рассеянным склерозом, другими вирусными нейроинфекциями.

Лечение

Этиотропная терапия заключается в раннем назначении антибактериальных средств широкого спектра действия, предпочтительно из группы цефалоспоринов III поколения, с последующим использованием пролонгированных пенициллинов (бензатина бензилпенициллин, бензатина бензилпе-нициллин + бензилпенициллин прокаина) 1 раз в 7-14 дней в течение 1-6 мес в зависимости от тяжести заболевания и характера течения. Лечение хронического иксодового клещевого боррелиоза проводят цефалоспоринами III поколения в течение 14 дней с последующим введением бензатина бензилпеницил-лина на протяжении 6 мес.

Течение и прогноз

Раннее начало антибактериальной терапии позволяет сократить длительность клинического течения и предупредить развитие поздних стадий боррелиоза с неврологическими проявлениями. Если имеются признаки поражения нервной системы, прогноз малоблагоприятный.

Профилактика

Неспецифические меры профилактики направлены на то, чтобы предотвратить нападение клещей. Профилактическая антибактериальная терапия после укуса целесообразна при раннем обследовании клеща (методом иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции) и при обнаружении боррелий. У взрослых использование доксициклина по 0,1 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, а также цефтриаксона по 1 г 1 раз в сутки 3 дня - довольно эффективная мера предотвращения иксодового клещевого боррелиоза.

## Первичные полисезонные энцефалиты

В эту группу входят энцефалиты различной этиологии, в том числе вызываемые энтеровирусами Коксаки (A9, B3, B6), ECHO (2, 11, 24) и многими неизвестными вирусами.

Клиническая картина

В клинической картине энтеровирусных энцефалитов выделяют несколько синдромов: стволовой, мозжечковый, полушарный. Очаговые неврологические симптомы развиваются на фоне умеренно выраженных общих инфекционных и общемозговых симптомов на 2-5-й день заболевания. Этиологический фактор идентифицируют при вирусологических и серологических исследованиях. В ликворе обычно выявляют лимфоцитоз.

**Течение** благоприятное, с полным регрессом неврологических симптомов. Редко сохраняются легкие поражения III, VI, VII пар ЧН, геми- и монопарезы, афатические нарушения. Наиболее благоприятна мозжечковая форма, выздоровление при ней всегда полное.

## Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса

Вирус простого герпеса относят к пантропным вирусам, способным поражать различные органы и системы (кожу, слизистые оболочки, нервную систему, печень). Вирус проникает в ЦНС гематогенным и периневральным путем. Характерны длительная персистенция в организме и способность периодически активизироваться под действием неспецифических факторов.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела. Быстро появляются менингеальные симптомы, часто возникают общие эпилептические припадки. Очаговые симптомы проявляются центральными моно- и гемипарезами, гиперкинезами. В ликворе обнаруживают плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов (до нескольких сотен клеток в 1 мкл), увеличение содержания белка (до 2-3 г/л), легкую ксантохромию или небольшую примесь эритроцитов.

**Диагноз** подтверждают различными серологическими реакциями и методом иммунофлюоресцирующих антител. При КТ уже в ранние сроки выявляют зоны патологически пониженной плотности в веществе головного мозга.
**Течение** обычно тяжелое. Смертность значительно выше, чем при других вирусных заболеваниях нервной системы. В редких случаях возможно полное выздоровление без последствий. Преимущественно у перенесших герпетический энцефалит сохраняются очаговые симптомы, на ЭЭГ - «гигантские» медленные волны.

## Вторичные энцефалиты

Вторичные энцефалиты возникают при общих инфекциях.

## Гриппозный энцефалит

Заболевание вызывают вирусы гриппа А1, А2, А3, В. Возникает как осложнение гриппа. Патогенетическими механизмами при гриппозной инфекции становятся нейротоксикоз и дисциркуляторные явления в головном мозге.

Клиническая картина

Поражение нервной системы развивается во всех случаях гриппа и проявляется головной болью, болезненностью при движениях глазных яблок, болью в мышцах, адинамией, сонливостью или бессонницей. Все эти симптомы относят к общеинфекционным и общемозговым при обычном гриппе. Однако в некоторых

случаях возникают поражения нервной системы в виде гриппозного энцефалита, развивающегося чаще в конце заболевания, даже через 1-2 нед после него. При этом самочувствие больного снова ухудшается, повышается температура тела, возникают общемозговые симптомы (головная боль, рвота, головокружение), легкие менингеальные симптомы. На этом фоне появляются нерезко выраженные признаки очагового поражения мозга. Возможно поражение периферической нервной системы в виде невралгии тройничного и большого затылочного нервов, пояснично-крестцового и шейного радикулита, поражения симпатических узлов. В ликворе обнаруживают небольшой плеоцитоз и умеренное увеличение содержания белка; ликворное давление повышено. В крови определяют лейкоцитоз или лейкопению.

**Течение** благоприятное. Заболевание продолжается от нескольких дней до месяца и заканчивается полным выздоровлением.
В остром периоде заболевания гриппом возможно развитие тяжелого поражения нервной системы в виде геморрагического гриппозного энцефалита. Заболевание начинается апо-плектиформно: с высокого подъема температуры тела, озноба, нарушения сознания, вплоть до комы. Часто возникают эпилептиформные припадки. Очаговые симптомы отличаются значительным полиморфизмом. В ликворе обнаруживают следы крови. Течение этой формы гриппозного энцефалита тяжелое. Часто наступает летальный исход. После выздоровления обычно остаются выраженные неврологические расстройства.

## Коревой энцефалит

Коревой энцефалит - одно из наиболее тяжелых осложнений кори. По своей природе относится к инфекционно-аллерги-ческим энцефалитам.

Клиническая картина

Коревой энцефалит развивается остро, чаще на 3-5-й день после появления сыпи. Температура тела к началу энцефалита может уже нормализоваться, и нередко отмечают новый подъем ее до высокого уровня. Сознание спутанное. В тяжелых случаях возникают выраженные расстройства сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, коматозное состояние, иногда генерализованные судороги. Выявляют менингеальные симптомы, поражение II, III и VII пар ЧН, парезы конечностей, координаторные нарушения, гиперкинезы, проводниковые расстройства чувствительности, нарушение функций тазовых органов. В ликворе нередко увеличено содержание белка, плеоцитоз, давление его повышено.

**Течение** тяжелое. Летальность достигает 25%. Тяжесть энцефалита не зависит от течения кори.

## Энцефалит при ветряной оспе

Энцефалит при ветряной оспе - тяжелое инфекционно-аллергическое заболевание.

Клиническая картина

Энцефалит при ветряной оспе развивается на 3-7-й день после появления высыпаний, редко возникает в более поздние сроки или в доэкзантемный период. Возникают гипертермия, коматозное состояние, судороги, менингеальные симптомы, пирамидные и экстрапирамидные нарушения. Рано появляются признаки отека мозга. В ликворе определяют повышение содержания белка и плеоцитоз, количество клеток обычно не превышает 100-200 в 1 мкл (преимущественно лимфоциты), в редких случаях возникает высокий нейтрофильный цитоз. Давление ликвора повышено.

**Течение** обычно благоприятное, однако в некоторых случаях очень тяжелое и с летальным исходом. После выздоровления могут длительно сохраняться парезы, гиперкинезы, судорожные припадки.

## Энцефалит при краснухе

Краснуха - острое вирусное заболевание, протекающее с кратковременной лихорадкой, пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью и увеличением шейных лимфатических узлов.

Этиология

Возбудитель - РНК-содержащий вирус семейства *Togaviridae*.

Клиническая картина

В первый день болезни появляется розеолезная или розеолезно-папулезная сыпь на неизмененном фоне кожи, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей вокруг суставов. Через 2-3 дня сыпь исчезает бесследно. Характерны умеренное повышение температуры тела, легкие катаральные явления, пятнистая гиперемия мягкого нёба, увеличенные и умеренно болезненные шейные, околоушные и затылочные лимфатические узлы. На 4-7-й день болезни может развиться осложнение в виде серозного менингита или энцефалита со сравнительно благоприятным течением. Иногда краснушный панэнцефалит прогрессирует с нарастанием неврологических симптомов в виде атаксии, судорожных припадков, угнетения сознания.

Диагностика

Используют выделение вируса классическим вирусологическим методом - посев слизи носа на эмбриональные ткани. Выявляют противокраснушные антитела и прирост их титра в реакциях связывания комплемента и нейтрализации в 4 раза и более.

Лечение

Специфической терапии не существует, патогенетическое и симптоматическое лечение проводят аналогично другим вирусным энцефалитам.

Прогноз

При относительно легких случаях краснушного энцефалита и быстрой адекватной интенсивной терапии тяжелых форм прогноз благоприятный, с полным выздоровлением. Летальность составляет до 10-20%. Остаточные явления возникают в трети случаев. При подостром склерозирующем панэнцефалите исход всегда смертельный.

## Подострые склерозирующие лейкоэнцефалиты

В эту группу входят своеобразные формы хронических и подострых энцефалитов с прогрессирующим тяжелым течением (энцефалит с включениями Даусона, подострый склерозирую-щий лейкоэнцефалит Ван-Богарта, узелковый панэнцефалит Петте-Деринга). Поскольку различия в их клинической картине и морфологии относительны и несущественны, в настоящее время их трактуют как одно заболевание, чаще всего под названием «подострый склерозирующий панэнцефалит».

## Этиология

В этиологии подострых склерозирующих энцефалитов большую роль играют персистирующая вирусная инфекция, по-видимому, коревая, энтеровирусная, вирус клещевого энцефалита. У больных подострым склерозирующим панэнцефалитом обнаруживают в крови и ликворе очень высокие титры коревых антител (не отмечаемые даже у больных с острой коревой инфекцией). В патогенезе заболевания играют роль аутоиммунные механизмы, а также приобретенный или врожденный дефект иммунной системы.

## Клиническая картина

Заболеванию подвержены в основном дети и подростки в возрасте от 2 до 15 лет, однако иногда болезнь возникает и в зрелом возрасте. Начало заболевания подострое. Появляются симптомы, расцениваемые как неврастенические: рассеянность, раздражительность, утомляемость, плаксивость. Затем обнаруживают признаки изменения личности, отклонения в поведении. Больные становятся равнодушными, теряют чувство дистанции, дружбы, долга, правильности взаимоотношений, дисциплины. Начинают доминировать примитивные влечения: жадность, эгоистичность, жестокость. Одновременно появляются и медленно нарастают нарушения высших мозговых функций (аграфия, афазия, алексия, апраксия), пространственной ориентировки, расстройства схемы тела. Через 2-3 мес после начала заболевания в неврологическом статусе выявляют гиперкинезы в виде миоклоний, торсионного спазма, гемибаллизма. В это же время возникают судорожные эпилептические припадки, малые эпилептические, постоянные парциальные

судорожные припадки типа кожевниковской эпилепсии. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания гиперкинезы ослабевают, однако начинают нарастать явления паркинсонизма и дистонические нарушения, вплоть до децеребрационной ригидности. Экстрапирамидные расстройства обычно сочетаются с выраженными вегетативными нарушениями: сальностью лица, слюнотечением, гипергидрозом, вазомоторной лабильностью, тахикардией, тахипноэ. Часто возникают непроизвольные смех и плач, внезапные вскрикивания («крик чайки»). Нередким симптомом бывает статическая и локомоторная атаксия лобного происхождения (больной не удерживает тело в вертикальном положении).
В поздней стадии болезни возникают моно-, геми- и тетра-парезы спастического характера, накладывающиеся на экстрапирамидные и лобно-мозжечковые двигательные нарушения. Выявляют сенсорную и моторную афазию, слуховую и зрительную агнозию. Прогрессирует кахексия.

## Течение и прогноз

В течении подострых склерозирующих энцефалитов выделяют три стадии.

• В I стадии преобладающими симптомами бывают изменения личности, отклонения в поведении, нарастающие дефекты высших мозговых функций, разнообразные гиперкинезы, судорожные и несудорожные припадки.

• Во II стадии нарастают экстрапирамидные нарушения тонуса и расстройства вегетативной центральной регуляции.

• III стадия характеризуется кахексией и полной декортикацией.

Течение склерозирующих энцефалитов неуклонно прогрессирующее и всегда заканчивается летально. Длительность заболевания обычно от 6 мес до 2-3 лет. Встречают формы, протекающие хронически с периодическими ремиссиями. Смерть наступает в состоянии полной обездвиженности, кахексии, маразма, чаще всего в эпилептическом статусе или вследствие пневмонии.

## Диагностика

Встречают некоторые трудности в ранней стадии, когда часто ошибочно диагностируют неврастению, истерию, шизофрению. В дальнейшем дифференциальную диагностику проводят с опухолью мозга. В диагностике следует опираться на диффуз-ность (а не на одноочаговость) поражения, отсутствие внутричерепной гипертензии, МРТ, на патогномоничные изменения на ЭЭГ (периодические стереотипные регулярные билатерально-синхронные высокоамплитудные разряды электрической активности - комплексы Радемекера). Диагноз подтверждают результатами молекулярно-генетических, иммунологических исследований и нейровизуализационными методами.

## Лечение энцефалитов

Лечение энцефалитов включает патогенетическую, этиотропную, симптоматическую терапию.

### Патогенетическая терапия

Основные направления патогенетической терапии:

• дегидратация и борьба с отеком и набуханием мозга (1020% раствор маннитола по 1-1,5 г/кг внутривенно, фуросемид по 20-40 мг внутривенно или внутримышечно, 30% глицерол по 1-1,5 г/кг внутрь, ацетазоламид);

• десенсибилизация (клемастин, хлоропирамин, мебгидро-лин, дифенгидрамин);

• терапия глюкокортикоидами (преднизолон в дозе до 10 мг/кг в сутки по методу пульс-терапии 3-5 дней, дек-саметазон - 16 мг/сут по 4 мг через 6 ч внутривенно или

внутримышечно), оказывающая противовоспалительное, десенсибилизирующее, дегидратирующее действие, а также защищающая кору надпочечников от функционального истощения;

• улучшение микроциркуляции [внутривенное капельное введение изотонического раствора декстрана (молекулярная масса 30 000-40 000 Да)];

• антигипоксанты (этилметилгидроксипиридина сукцинат и др.);

• поддержание гомеостаза и водно-электролитного баланса [парентеральное и энтеральное питание, калия хлорид, декстроза, декстран (средняя молекулярная масса 50 00070 000 Да), декстран (молекулярная масса 30 000-40 000 Да), натрия гидрокарбонат];

• устранение сердечно-сосудистых расстройств (камфора, сульфокамфорная кислота + прокаин, сердечные гликозиды, поляризующая смесь, вазопрессорные препараты, глюкокортикоиды);

• нормализация дыхания (поддержание проходимости дыхательных путей, оксигенотерапия, гипербарическая оксигенация, при бульбарных нарушениях - интубация или трахеостомия, ИВЛ);

• восстановление метаболизма мозга (витамины, полипептиды коры головного мозга скота, гамма-аминомасляная кислота, пирацетам и др.);
• противовоспалительная терапия (салицилаты, ибупрофен и др.).

### Этиотропное лечение

Специфических методов лечения вирусных энцефалитов пока не существует. Применяют противовирусные препараты - нуклеазы, задерживающие размножение вируса. В качестве противовирусной терапии назначают интерферон альфа-2, в

тяжелых случаях в сочетании с рибавирином (10 мг/кг в сутки в течение 14 дней). При РНК- и ДНК-вирусных энцефалитах эффективно применение тилорона.

## Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия обычно включает следующие составляющие.

• Антиконвульсантная терапия. Для купирования эпилептического статуса применяют диазепам в дозе 5-10 мг внутривенно на растворе декстрозы, 1-2% раствор гексобарбитала внутривенно, 1% раствор тиопентала натрия внутривенно, ингаляционный наркоз, фенобарбитал, примидон.

• Антипиретическая терапия. Для снижения температуры используют литические смеси, 2 мл 50% раствора метами-зола натрия, дроперидол, местную гипотермию, ибупрофен.

• Терапия делириозного синдрома. Применяют литические смеси, хлорпромазин, дроперидол. Целесообразно назначать магния сульфат, ацетазоламид.

## абсцессы головного и спинного мозга

Абсцесс головного или спинного мозга - ограниченное скопление гноя в полости черепа или позвоночного канала. В зависимости от локализации абсцессы могут быть **внутримозговыми**(скопление гноя в веществе мозга), **субдуральными** (расположенными под твердой мозговой оболочкой) либо **эпидуральными** (локализованными над твердой мозговой оболочкой). Абсцессы мозга встречают с частотой около 0,7 на 100 000 населения в год.

## Этиология

Выделить возбудитель инфекции из содержимого абсцесса мозга удается далеко не всегда. Приблизительно в 25% случаев посевы содержимого абсцесса оказываются стерильными. Среди выделенных возбудителей гематогенных абсцессов преобладают стрептококки (аэробные и анаэробные), часто в ассоциации с бактероидами *(Bacteroides spp.).* При гематогенных абсцессах вследствие абсцесса легкого часто встречают *Enterobacteriaceae* (в частности, *Proteus vulgaris).* Эти же возбудители характерны для отогенных абсцессов. При проникающей ЧМТ в патогенезе абсцессов мозга преобладают стафилококки (в первую очередь *St. aureus).* Обнаруживают также возбудители рода *Enterobacteriaceae.* У больных с иммунодефицитными состояниями на фоне приема иммуносупрессоров после трансплантации органов среди патогенов преобладает *Aspergillus fumigatus,* при ВИЧ-инфекции - *Toxoplasma gondii.*

Источник KingMed

## Патогенез

Основные пути проникновения инфекции в полость черепа и позвоночного канала: гематогенный, открытая проникающая ЧМТ или спинальная травма, гнойно-воспалительные процессы в придаточных пазухах носа, инфицирование раны после нейрохирургических вмешательств.

Условия формирования абсцесса при проникновении инфекции - характер возбудителя (вирулентность патогена) и снижение иммунитета больного. В развитых странах наиболее типичны гематогенные абсцессы. В развивающихся странах абсцессы мозга чаще всего формируются на фоне хронических воспалительных процессов в прилежащих тканях, что связано с неадекватным лечением последних. Приблизительно в 25% случаев установить источник, приведший к формированию абсцесса мозга, не представляется возможным.

При **гематогенных абсцессах** источником бактериальных эмболов наиболее часто бывают воспалительные процессы в легких (абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, эмпиема плевры, хроническая пневмония). Бактериальный эмбол представляет собой фрагмент инфицированного тромба из сосуда на периферии воспалительного очага. Тромб попадает в большой круг кровообращения и током крови заносится в сосуды мозга, где фиксируется в сосудах небольшого диаметра (артериоле, прекапилляре или капилляре). Меньшее значение в патогенезе абсцессов имеют острый бактериальный эндокардит, хронический бактериальный эндокардит, сепсис и инфекции ЖКТ.

Причиной абсцесса мозга у детей часто становятся «синие» пороки сердца, в первую очередь тетрада Фалло, а также легочные артериовенозные шунты (50% из них ассоциировано с синдромом Рандю-Ослера - множественными наследственными телеангиэктазиями). Риск развития абсцесса мозга у таких больных составляет около 6%.

При **гнойно-воспалительных процессах в придаточных пазухах носа, среднем и внутреннем ухе** распространение инфекции может происходить либо ретроградно по синусам твердой мозговой оболочки и мозговым венам, либо при непосредственном проникновении инфекции через твердую мозговую оболочку (при этом сначала формируется отграниченный очаг воспаления в мозговых оболочках и затем - в прилежащем отделе мозга). Реже встречаются одонтогенные абсцессы.
При **проникающей и открытой черепно-мозговой травме** абсцессы мозга могут развиваться вследствие прямого попадания инфекции в полость черепа.

В мирное время доля таких абсцессов не превышает 15%. В условиях боевых действий она значительно возрастает (огнестрельные и минно-взрывные ранения).

Абсцессы мозга могут формироваться также на фоне **интра-краниальных инфекционных осложнений после нейрохирургических вмешательств** (менингиты, вентрикулиты). Как правило, они возникают у тяжелых, ослабленных больных.

## Клиническая картина

Клиническая картина при абсцессах головного и спинного мозга соответствует клинической картине объемного образования. Патогномоничных симптомов абсцесса мозга не существует. Как и при других объемных образованиях, клинические симптомы могут варьировать в широких пределах - от головной боли до развития тяжелых общемозговых симптомов с угнетением сознания и выраженных очаговых симптомов поражения мозга. Первым проявлением болезни может стать эпилептический припадок. При субдуральных абсцессах и эмпиеме чаще присутствуют менингеальные симптомы. Эпидуральные абсцессы практически всегда ассоциируются с остеомиелитом костей черепа. Типично прогредиентное нарастание симптоматики. В части случаев оно может быть очень быстрым.

## Диагностика

При постановке диагноза большое значение имеет тщательный сбор анамнеза. Появление и нарастание неврологических симптомов у больного с диагностированным воспалительным процессом - повод для проведения нейровизуализационного обследования.

**Компьютерная томография.** Точность диагноза абсцесса мозга при КТ зависит от стадии развития процесса. При инкапсулированных абсцессах точность диагноза приближается к 100%. Абсцесс имеет вид округлого объемного образования с четкими, ровными, тонкими контурами повышенной плотности (фиброзная капсула) и зоной пониженной плотности в центре (гной). В части случаев в полости абсцесса виден уровень жидкости за счет седиментации более плотных компонентов содержимого. По периферии капсулы видна зона отека. При введении контрастного вещества оно накапливается в виде тонкого кольца, соответствующего фиброзной капсуле с небольшой прилежащей зоной глиоза. При повторении КТ через 30-40 мин накопление контрастного вещества не определяется.
Диагностика в более ранних стадиях менее надежна. В стадии раннего энцефалита (1-е-3-и сутки) при КТ выявляют зону сниженной плотности, часто неправильной формы. При введении контрастного вещества его накопление происходит неравномерно, преимущественно в периферических отделах очага, но иногда и в его центре. В стадии позднего энцефалита (4-9-е сутки) контуры очага становятся более ровными и округлыми, а накопление контрастного вещества по периферии очага - более интенсивным и равномерным. Рентгеновская

плотность центральной зоны очага непосредственно после введения контрастного вещества не изменяется, но при повторной КТ через 30-40 мин можно обнаружить диффузию контраста в центр очага, а также сохранение его в периферической зоне, что нехарактерно для опухолей.

**Магнитно-резонансная томография.** МРТ служит более точным методом диагностики абсцессов, чем КТ. Энцефа-литический очаг выглядит гипоинтенсивным на Т1- и гиперинтенсивным - на Т2-взвешенных изображениях. Инкапсулированный абсцесс на Т1-взвешенных изображениях выглядит как зона пониженного сигнала в центре и на периферии, в зоне отека, с кольцевидной зоной умеренно гиперинтенсивного сигнала между ними, соответствующей капсуле абсцесса. На Т2-взвешенных изображениях центральная зона абсцесса бывает изоили гипоинтенсивной, периферическая зона отека - гиперинтенсивной, между этими зонами прослеживается четко очерченная капсула.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику абсцесса следует проводить с первичными глиальными и метастатическими опухолями мозга. При сомнении в диагнозе и необходимости дифференцировки абсцесса исключительную роль играет МР-спектроскопия (дифференциальная диагностика основана на различном содержании лактата и аминокислот в абсцессах и опухолях). При подозрении на абсцесс мозга необходимо тщательно обследовать больного, чтобы выявить все возможные очаги воспаления, способные стать источником внутричерепного инфицирования.

## Лечение

Лечение абсцессов мозга может быть консервативным и хирургическим. Способ лечения зависит в первую очередь от стадии развития абсцесса, его размера и локализации.

В стадии формирования энцефалитического очага (длительность анамнеза - до 2 нед), а также при небольших (<3 см в диаметре) абсцессах показано консервативное лечение. Обычной тактикой становится эмпирическая антибактериальная терапия. Некоторые хирурги предпочитают проведение стереотаксической биопсии для окончательной верификации диагноза и выделения возбудителя.

Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству считают абсцессы, вызывающие повышение внутричерепного давления и дислокацию мозга, а также расположенные около желудочковой системы (прорыв гноя в желудочковую систему может стать фатальным). При травматических абсцессах, расположенных около инородного тела, хирургическое вмешательство также становится методом выбора, поскольку такой воспалительный процесс невозможно вылечить консервативно.

Показанием к операции считают также грибковые абсцессы, хотя прогноз в этой ситуации бывает крайне неблагоприятным независимо от метода лечения.

При абсцессах, расположенных в жизненно важных и глубинных структурах (стволе мозга, зрительном бугре, подкорковых ядрах), прямое хирургическое вмешательство противопоказано. В таких случаях может быть использован стереотаксический метод - пункция абсцесса и его опорожнение с однократным или повторным (через установленный на несколько суток катетер) промыванием полости и введением антибактериальных препаратов.

Тяжелые соматические заболевания не считаются абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству, так как стереотаксическую операцию можно выполнить под местной анестезией.
Больным в крайне тяжелом состоянии (терминальной коме) любое хирургическое вмешательство противопоказано.

## Принципы медикаментозного лечения

Эмпирическая (до получения результата посева или при невозможности идентификации возбудителя) антибактериальная терапия должна покрывать максимально возможный спектр возбудителей. Поэтому используют следующий алгоритм.

• Больным без ЧМТ или нейрохирургического вмешательства в анамнезе назначают одновременно следующие препараты:

= ванкомицин (взрослым - по 1-2 г 2 раза в сутки внутривенно очень медленно; детям - по 15 мг/кг 3 раза в сутки);

= цефалоспорин III поколения (например, цефотаксим);

= метронидазол (взрослым - по 30 мг/кг в сутки на 2-4 введения; детям - по 10 мг/кг 3 раза в сутки).

• Больным с посттравматическими абсцессами метронидазол заменяют рифампицином в дозе 9 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки внутрь.

• У больных с иммунодефицитом (кроме ВИЧ) наиболее вероятным возбудителем абсцесса мозга бывает *Cryptococcus neoformans*, реже *Aspergillus spp.* или *Candida spp.* В связи с этим назначают амфотерицин В в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сутки внутривенно или липосомальный амфотерицин В - 3 мг/кг в сутки внутривенно с постепенным повышением дозы до 15 мг/кг в сутки. В случае исчезновения абсцесса по данным нейровизуализационных методов назначают флуконазол по 400 мг/сут внутрь до 10 нед, а затем пациентов переводят на постоянную поддерживающую дозу 200 мг/сут.

• У больных с ВИЧ наиболее вероятным возбудителем абсцесса мозга является *Toxoplasma gondii,* поэтому в эмпирическом лечении таких больных применяют сульфадиазин с пириметамином.

Если получена культура возбудителя, лечение изменяют с учетом антибиотикограммы. При стерильном посеве продолжают эмпирическую антибактериальную терапию. Продолжительность интенсивной антибактериальной терапии - не менее 6 нед, после чего целесообразно назначить пероральные антибактериальные препараты еще на 6 нед.

Применение глюкокортикоидов приводит к уменьшению выраженности и более быстрому обратному развитию фиброзной капсулы абсцесса, что хорошо при адекватной антибактериальной терапии, но в ином случае может вызвать распространение воспалительного процесса за пределы первичного очага. Поэтому назначение глюкокортикоидов оправдано лишь при нарастающем отеке и дислокации мозга, в остальных случаях вопрос требует обсуждения.

## Хирургическое лечение

Основным методом лечения большинства внутримозговых абсцессов мозга в настоящее время служит простое или приточно-отточное дренирование. Суть метода заключается в установке в полость абсцесса катетера, через который осуществляют эвакуацию гноя и введение антибактериальных препаратов. При возможности в полость на несколько суток устанавливают второй катетер меньшего диаметра, через него проводят инфузию раствора для промывания (обычно используют 0,9% раствор натрия хлорида, эффективность добавления к нему антибактериальных препаратов не доказана). Дренирование абсцесса подразумевает обязательную антибактериальную терапию (сначала эмпирическую, затем - с учетом чувствительности выделенного патогена к антибиотикам).

Альтернативным методом служит стереотаксическая аспирация содержимого абсцесса без установки дренажа. Достоинство метода - меньший риск вторичного инфицирования и более снисходительные требования к квалификации медицинского персонала (контроль за функционированием приточно-отточ-ной системы требует специальных знаний и пристального внимания). Однако при использовании этого метода приблизительно в 70% случаев возникает необходимость в повторных аспирациях.

При множественных абсцессах в первую очередь дренируют очаг, наиболее значимый в клинической картине или наиболее опасный в отношении осложнений (дислокации мозга, прорыва гноя в желудочковую систему и т.д.).

При субдуральных абсцессах или эмпиеме применяют дренирование, приточно-отточную систему не используют.

Операции тотального удаления абсцесса вместе с капсулой, без вскрытия последней, в настоящее время не применяют в связи с высокой травматичностью. Исключения составляют грибковые и нокардиозные (вызванные *Nocardia asteroides,* реже *Nocardia brasiliensis)* абсцессы, развивающиеся у иммунодефи-цитных больных. Радикальное удаление абсцессов в таких ситуациях несколько улучшает выживаемость.

Хирургическое лечение эпидуральных абсцессов такое же, как при остеомиелите.

## Прогноз

Прогноз при **абсцессах мозга** зависит от многих факторов. Большое значение имеет возможность определять возбудитель и его чувствительность к антибактериальным препаратам, что позволяет проводить направленную патогенетическую терапию. Важную роль в исходе заболевания играют реактивность организма, количество абсцессов, своевременность и адекватность лечебных мероприятий.

Летальность при абсцессах мозга составляет около 10%, инвалидизация - около 50%. Почти у трети выживших больных развивается эпилептический синдром.

**Субдуральные эмпиемы** прогностически менее благоприятны, чем абсцессы мозга, поскольку отсутствие границ гнойного очага свидетельствует либо о высокой вирулентности возбудителя, либо о крайне низкой сопротивляемости больного. Летальность при субдуральных эмпиемах составляет около 50%. При грибковых эмпиемах у иммунодефицитных больных она приближается к 100%.

**Эпидуральные абсцессы и эмпиемы** обычно имеют благоприятный прогноз. Инфекция практически никогда не проникает через неповрежденную твердую мозговую оболочку, и санация остеомиелитического очага позволяет ликвидировать эпидуральную эмпиему.

# Глава 11. Первичные головные боли

## общая характеристика и классификация

Головная боль (ГБ) - одна из наиболее частых жалоб на приеме невролога и терапевта - является причиной значительного социально-экономического ущерба для общества и входит в десятку самых частых причин нетрудоспособности в Европе. По данным Всемирной кампании по преодолению бремени головной боли (2010 г.), из расчета на 1 000 000 человеческой популяции:

• 110 000 взрослых имеют мигрень, из них 90 000 существенно дезадаптированы в связи с мигренью;

• 600 000 человек периодически страдают другими формами ГБ (в основном эпизодической головной болью напряжения);

• у 30 000 человек отмечаются ежедневные или почти ежедневные ГБ.

По данным популяционного исследования, проведенного в России в 2009-2011 гг. с помощью подворного опроса, головные боли «не связанные с лихорадкой, похмельным синдромом, простудными заболеваниями или травмой головы» и возникающие хотя бы 1 раз за год, предшествующий исследованию, отмечали 63% опрошенных. Частота хронических ГБ в этом исследовании составила 10,5%, что значительно превышает показатели других стран.

## Международная классификация головных болей (МКГБ) (2004). Принципы диагностики цефалгий

В соответствии с МКГБ-2[1] головные и лицевые боли подразделяются на **первичные,** когда не удается выявить орга ническую причину боли, **вторичные,** или симптоматические, обусловленные органическими заболеваниями головного мозга, других структур, расположенных в области головы и шеи, или системными заболеваниями, а также **краниальные невралгии и лицевые боли.**

[1] Глава написана в соответствии со 2-м изданием Международной классификации головных болей (МКГБ-2, 2004). К моменту выхода книги вышла в свет новая версия - МКГБ-3 бета, одобренная Международным классификационным комитетом в 2013 г. Полная англоязычная версия МКГБ-3 бета доступна на сайтах Международного общества головной боли **www.ihs-headache.org** и Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ) **www.headache-society.ru** *(Прижег. ред.).*

Многочисленные клинико-эпидемиологические популяционные исследования, проведенные в большинстве стран мира, подтверждают преобладающее распространение в популяции первичных цефалгий (95-98%). Вторичные, или симптоматические, ГБ встречаются существенно реже (в среднем 2-8% среди всех

форм цефалгий). Наиболее часто в практике терапевтов и неврологов встречаются четыре типа цефалгий:

1. Мигрень.

2. Головная боль напряжения (ГБН).

3. Пучковая (кластерная) ГБ и другие тригеминальные вегетативные цефалгии.

4. ГБ, связанная с избыточным применением лекарственных препаратов [медикаментозно индуцированная (МИГБ), или абузусная, ГБ (АГБ)][1].

## Оглавление МКГБ-2

Часть I. Первичные головные боли

1. Мигрень.

2. Головная боль напряжения.

3. Пучковая (кластерная) головная боль и другие тригеми-нальные вегетативные цефалгии.

4. Другие первичные головные боли.

Часть II. Вторичные головные боли

5. Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи.

6. Головные боли, связанные с сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника.

7. Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями.

8. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой.

9. Головные боли, связанные с инфекциями.

10. Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза.

11. Головные и лицевые боли, связанные с нарушением структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица.

[1] Хотя МИГБ относится ко вторичным цефалгиям, но развивается у пациентов с первичными формами (чаще всего мигренью и ГБН) при злоупотреблении обезболивающими препаратами.

12. Головные боли, связанные с психическими заболеваниями.

Часть III. Краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли

13. Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли.

14. Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли.

Необходимо отметить, что у пациента может быть одновременно несколько типов ГБ (например, сочетание двух первичных форм, первичная и вторичная ГБ), следовательно, одному пациенту можно поставить несколько диагнозов. Примеры диагнозов: «мигрень без ауры, эпизодическая ГБН», «хроническая мигрень, цервикогенная головная боль».

Хотя большинство пациентов испытывают ГБ периодически, у ряда больных с годами происходит трансформация эпизодических цефалгий в хронические. Для обозначения очень частых цефалгий введено понятие ***хронической ежедневной (или почти ежедневной) головной боли,*** когда частота болевых эпизодов составляет 15 дней и более в месяц на протяжении более 3 мес. Трансформация эпизодических ГБ в хронические происходит под действием ***факторов хронизации.*** Основными из них являются психические нарушения, лекарственный абузус и особенности личности пациента.

## Факторы хронизации первичных головных болей

• Женский пол.

• Значительная частота болевых эпизодов в начале заболевания (>3 за 1 мес).

• Психические нарушения (депрессия, тревога).

• Хронический эмоциональный стресс/стрессовые жизненные события.

• Особенности личности пациента и несовершенные стратегии преодоления боли.

• Злоупотребление анальгетиками (лекарственный абузус).

• Напряжение перикраниальных мышц.

• Другие болевые синдромы.

• Нарушение сна/апное во сне.

• Избыточное употребление кофеина.
• Травма головы/шеи.

• Ожирение.

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Согласно МКГБ-2, при первичных формах головной боли анамнез, физикальный и неврологический осмотры, а также

дополнительные методы исследования не выявляют органической причины боли, т.е. исключают вторичный характер цефалгии. Поэтому **диагностика первичных ГБ**

**является исключительно клинической, т.е. базируется на тщательном анализе жалоб, анамнеза пациента и объективном осмотре и при типичной клинической картине не требует проведения дополнительных исследований.**

Для вторичных головных болей характерны наличие тесной временной связи между началом цефалгии и дебютом заболевания, усиление клинических проявлений головной боли при обострениях заболевания и облегчение течения цефалгии при уменьшении симптомов или излечении заболевания. Диагностические критерии вторичных форм ГБ представлены на рис. 11.1.

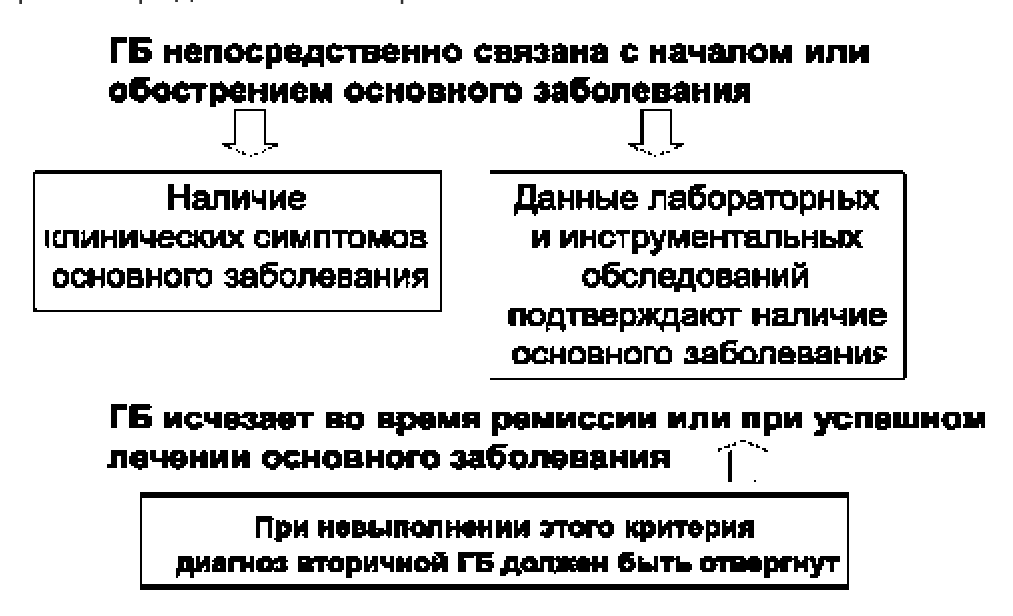



**Рис. 11.1.** Диагностические критерии вторичной головной боли

## Клиническое обследование

Клиническое интервью включает анализ жалоб, анамнеза, наследственного анамнеза, выявление провокаторов болевых эпизодов и факторов, облегчающих ГБ, оценку степени нарушения качества жизни и работоспособности пациента, связанные с ГБ, анализ состояния в межприступном периоде, сопутствующих/коморбидных нарушений, а также «фармакологическое» интервью, направленное на получение сведений о предшествующей терапии, ее эффективности и количестве принимаемых обезболивающих препаратов. План расспроса пациента с жалобой на ГБ приведен в табл. 11.1.

При наличии нескольких типов головной боли для уточнения их природы можно предложить пациенту ведение *дневника*

**Таблица 11.1.** План расспроса пациента с жалобой на ГБ

| **Сколько типов ГБ имеется у пациента?** |
| --- |
| Поскольку один пациент может иметь несколько типов ГБ, следует расспросить о каждом из них. Для каждого типа ГБ жалобы и анамнез собираются отдельно |

| | |
|---|---|
| **Анамнез ГБ и временные характеристики ГБ** | • Как давно началась ГБ?<br>• Что заставило пациента обратиться к врачу именно сейчас?<br>• Наследственный анамнез (похожие ГБ у родственников)<br>• Периоды жизни, когда ГБ ухудшалась/улучшалась (например, беременность, прием гормонов, период стресса, изменение цикла сон-бодрствование, смена часовых поясов и др.) |
| **Частота и продолжительность ГБ** | • Как часто возникает ГБ и какое она имеет распределение по времени (эпизодическая, частая, очень частая, ежедневная и/или постоянная)? Число болевых дней в месяц (менее или более 15)?<br>• Как долго длится эпизод ГБ (секунды, минуты, часы, дни, постоянный характер)? |
| **Характер ГБ** | • Какова интенсивность ГБ? [Можно использовать 10-балльную визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ)]<br>• Характер и качество ГБ [пульсирующая, сжимающая («каска», «обруч»), распирающая, колющая, «взрывная/громоподобная» и др.]<br>• Локализация (лобно-височная, орбитальная, теменная, затылочная и др.), сторона (односторонняя/ диффузная, чередование сторон) и распространение (иррадиация) ГБ<br>• Предвестники ГБ (продром) и состояние после ГБ (постдром)<br>• Сопутствующие симптомы, наличие симптомов, непосредственно предшествующих ГБ (аура) |
| **Причины и провокаторы ГБ** | • Предрасполагающие и/или провоцирующие факторы<br>• Факторы, усугубляющие и облегчающие ГБ<br>• Периоды жизни, во время которых отмечалось ухудшение или облегчение течения ГБ (пубертат, период стресса, беременность, климакс и т.д.) |
| **Влияние ГБ на качество жизни и работоспособность пациента** | • Насколько сильно ограничена или затруднена повседневная активность/работоспособность пациента в связи с ГБ?<br>• Поведение и действия пациента во время эпизода ГБ; приемы для уменьшения ГБ |
| **Состояние между приступами ГБ** | • Каково самочувствие пациента вне болевых эпизодов [нормальное или нарушено, степень нарушения качества жизни, наличие сопутствующих (коморбидных) расстройств, других болевых синдромов и неболевых жалоб]<br>• Эмоциональное состояние (депрессия, тревога, панические эпизоды, страх повторения приступов или возможных серьезных заболеваний) |
| **«Фармакологическое» интервью (лечение, применяемое в прошлом и в настоящее время для купирования и профилактики ГБ)** | • Как часто на протяжении последних месяцев пациент принимает обезболивающие препараты (названия и состав препаратов, путь введения, кратность приема и число доз обезболивающих в неделю/месяц, эффект и зависимость от лечения)?<br>• Какие медикаментозные и нелекарственные средства и методы пациент использовал в прошлом для лечения ГБ (курсовое профилактическое лечение, купирование болевых эпизодов, их эффективность)? |

*Окончание табл. 11.1*

*цефалгий*, который поможет ему научиться отличать один тип головной боли от другого. Врачу такой дневник облегчит постановку диагноза и объективную оценку количества обезболивающих препаратов, используемых пациентом.

## Физикальное обследование

Как правило, при первичных цефалгиях и МИГБ объективный осмотр не выявляет никаких патологических изменений в соматическом и неврологическом статусе. У пациентов с ГБН и мигренью (М) могут обнаруживаться напряжение и болезненность

при пальпации мышц лица, затылка и шеи (мышечно-тонический синдром), признаки вегетативной дисфункции: ладонный гипергидроз, изменение окраски пальцев кистей (синдром Рейно). Во время приступа мигрени - бледность лица, повышение АД, гиперемия конъюнктивы, сонливость. Приступ пучковой ГБ сопровождается психомоторным возбуждением и вегетативными проявлениями на лице: слезотечением, покраснением конъюнктивы, отеком века, ринореей, нередко синдромом Горнера.

## Лабораторные и инструментальные исследования

Согласно международным принципам, дополнительные инструментальные, лабораторные исследования и консультации специалистов в большинстве случаев не являются информативными и не имеют диагностической ценности при первичных формах ГБ и МИГБ. Это обусловлено тем обстоятельством, что у подавляющего большинства пациентов с первичными цефалгиями при проведении дополнительных исследований (ЭЭГ, реоэнцефалография, рентгенография черепа, методы нейровизуализации - КТ и МРТ) не выявляется никаких специфических изменений, которые могли бы указывать на причину или механизм возникновения ГБ. Изменения, которые могут выявляться при этих обследованиях, как правило, имеют неспецифический характер (т.е. могут обнаруживаться и у людей без жалоб на ГБ) и не могут считаться признаками той или иной формы ГБ.
Дополнительные и лабораторные исследования следует проводить пациентам с жалобой на ГБ только при наличии показаний, основным из которых является подозрение на вторичный (симптоматический) характер ГБ. Показания для дополнительных исследований у пациентов с жалобой на ГБ, уточненные РОИГБ, представлены ниже.

Показания для дополнительных исследований у пациентов с жалобой на головную боль (РОИГБ, 2011)

1. Подозрение на симптоматический (вторичный) характер цефалгии:

= Выполнение диагностических критериев вторичной ГБ:

- ГБ непосредственно связана с началом или обострением основного заболевания, которое может быть причиной ГБ;

- наличие клинических симптомов этого заболевания;

- данные лабораторных и инструментальных обследований подтверждают наличие основного заболевания;

- ГБ исчезает во время ремиссии или при успешном лечении основного заболевания;

= сомнения в вероятном клиническом диагнозе первичной формы ГБ (нетипичные жалобы или течение ГБ, невыполнение всех критериев первичной цефалгии);

= наличие одного или более «сигналов опасности».

2. Требование пациента или его родственников.

Основные настораживающие симптомы или «сигналы опасности», а также их возможные причины перечислены в табл. 11.2. Выявление одного и более сигналов опасности - основание для проведения тщательного обследования пациента, в первую очередь нейровизуализационных методов исследования.

**Таблица 11.2** «Сигналы опасности» и некоторые их возможные причины у пациентов с головными болями

| «Сигналы опасности» | Возможные причины |
|---|---|
| Громоподобная ГБ (интенсивная ГБ с «взрывоподобным» или внезапным началом, стремительно нарастающая в течение 1 мин) | Субарахноидальное кровоизлияние, синдром обратимого церебрального вазоспазма |
| ГБ с атипичной аурой (длительностью > 1 ч или с двигательной слабостью) | ТИА или инсульт |
| Аура без ГБ без указаний на мигрень с аурой в анамнезе | ТИА, инсульт, синдром Фишера (мигренозное сопровождение пожилого возраста) |
| Аура, впервые возникшая у пациентки, принимающей комбинированные оральные контрацептивы | Риск возникновения инсульта |
| Впервые возникшая ГБ у пациента старше 50 лет | Височный артериит или внутричерепная опухоль (внутричерепную опухоль также следует заподозрить при возникновении ГБ у детей в препубертатном периоде) |
| Нарастающая ГБ, усиливающаяся в течение нескольких недель и более | Внутричерепное объемное образование |

*Окончание табл. 11.2*

| «Сигналы опасности» | Возможные причины |
|---|---|
| ГБ, усиливающиеся при изменении позы или нагрузках, повышающих внутричерепное давление (кашель, чихание, натуживание) | Внутричерепное объемное образование |
| Другие «сигналы опасности» | Впервые возникшая ГБ у пациента с онкологическим заболеванием, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитом в анамнезе.<br><br>Внезапное возникновение новой, необычной для пациента ГБ. Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или психические нарушения. Фокальные неврологические знаки или симптомы системного заболевания (лихорадка, артралгии, миалгии) |

В завершение приведем краткий **алгоритм диагностики ГБ** (рис. 11.2). При типичной клинической картине, отсутствии при объективном осмотре органической патологии и «сигналов опасности» и при соответствии симптомов ГБ диагностическим критериям МКГб-2 врач может сразу без направления пациента на дополнительные исследования установить диагноз первичной формы ГБ (М, ГБН и др.) и назначить лечение. При нетипичной клинической картине, наличии «сигналов опасности» и/или при выполнении критериев вторичной ГБ следует провести необходимые дополнительные обследования с целью

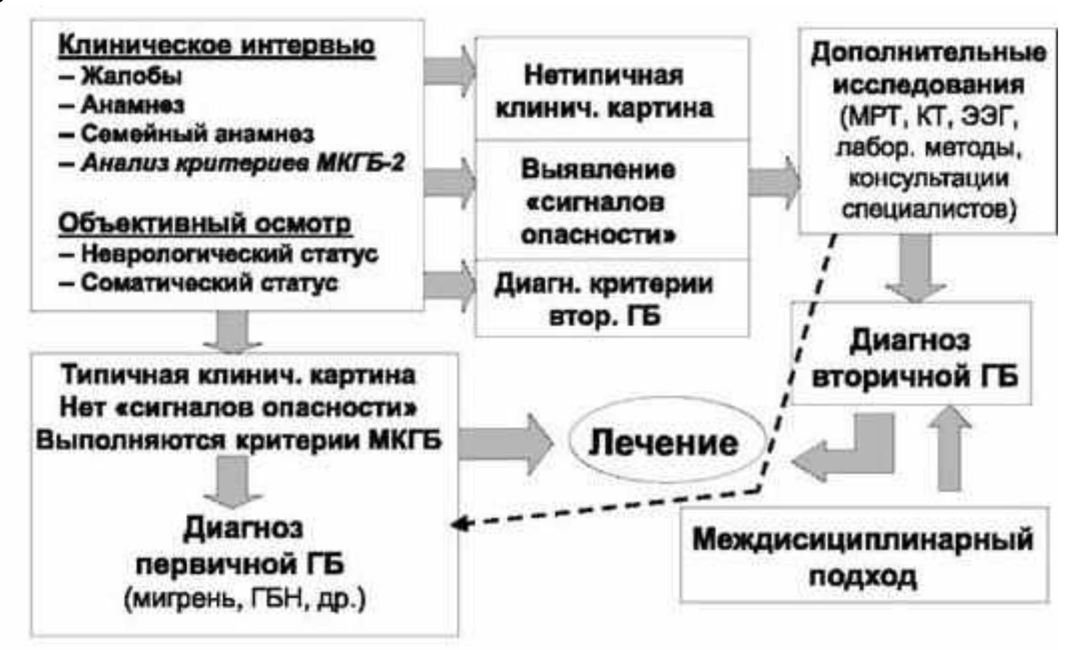



**Рис. 11.2.** Диагностический алгоритм головной боли

выявления возможной вторичной природы цефалгии. При выявлении соответствующих отклонений и нарушений, подтверждающих симптоматическую природу ГБ, устанавливается диагноз вторичной цефалгии и проводится лечение заболевания, послужившего ее причиной. При необходимости для ведения пациента с вторичной ГБ могут быть привлечены специалисты другого профиля (офтальмолог, оториноларинголог, психиатр, инфекционист, нейрохирург и т.п.).

## мигрень

## Синонимы

Синонимы для мигрени без ауры - простая мигрень, *hemicrania simplex*. Синонимы для мигрени с аурой - классическая мигрень, ассоциированная мигрень, офтальмическая, гемипарестетическая или афатическая мигрень, осложненная мигрень.

## Определение и эпидемиология

Мигрень - первичная эпизодическая форма головной боли, проявляющаяся интенсивными, чаще односторонними приступообразными головными болями, а также различным сочетанием неврологических, желудочно-кишечных и вегетативных проявлений. Мигрень занимает второе место по частоте после ГБН. Ее распространенность колеблется у женщин от 11 до 25%, у мужчин - от 4 до 10%. Обычно впервые мигрень проявляется в возрасте от 10 до 20 лет. Перед пубертатом распространенность мигрени выше у мальчиков, затем она быстрее увеличивается у девочек и остается значительно выше у женщин, чем у мужчин, даже после 50 лет. В возрасте 35-45 лет частота и интенсивность мигренозных приступов достигают максимума, после 55-60 лет у большинства больных мигрень прекращается. У 60-70% пациентов заболевание имеет наследственный характер.

## Классификация мигрени (МКГБ-2, 2004)

1. Мигрень без ауры.

2. Мигрень с аурой.

2.1. Типичная аура с мигренозной головной болью.

2.2. Типичная аура с немигренозной головной болью.
2.3. Типичная аура без головной боли.

2.4. Семейная гемиплегическая мигрень.

2.5. Спорадическая гемиплегическая мигрень.

2.6. Мигрень базилярного типа.

3. Периодические синдромы детства, обычно предшествующие мигрени.

3.1. Циклическая рвота.

3.2. Абдоминальная мигрень.

3.3. Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста.

4. Ретинальная мигрень.

5. Осложнения мигрени.

5.1. Хроническая мигрень.

5.2. Мигренозный статус.

5.3. Персистирующая аура без инфаркта.

5.4. Мигренозный инфаркт.

5.5. Припадок, вызванный мигренью.

6. Возможная мигрень.

6.1. Возможная мигрень без ауры.

6.2. Возможная мигрень с аурой.

6.3. Возможная хроническая мигрень.

## Клиническая картина

Мигренозная боль чаще бывает пульсирующего и давящего характера, обычно захватывает половину головы и локализуется в области лба и виска, вокруг глаза. Иногда может начинаться в затылочной области и распространяться кпереди в область лба. У большинства больных сторона боли может меняться от приступа к приступу. Строго односторонний характер боли не типичен для мигрени, его считают показанием

к дополнительному обследованию, цель которого - исключить органическое поражение головного мозга. Продолжительность приступа у взрослых обычно колеблется от 3-4 ч до 3 сут и в среднем составляет 20 ч. При эпизодической мигрени частота приступов варьирует от одного приступа в 2-3 мес до 15 в месяц, наиболее типичная частота приступов - 2-4 в месяц.

У некоторых пациентов за несколько часов или даже суток до приступа может возникать продром (предвестники головной боли), включающий различные сочетания таких симптомов, как слабость, ухудшение настроения, трудности концентрации внимания, иногда, напротив, повышенную активность и аппетит, напряжение в области мышц шеи, повышенную чувствительность к световым, звуковым и обонятельным раздражителям. После приступа у части пациентов в течение некоторого времени сохраняются сонливость, общая слабость и бледность кожи, нередко возникает зевота (постдром).

**Провоцирующие факторы приступа мигрени:** эмоциональный стресс, изменение погоды, менструация, голод, яркий свет, духота, прием алкоголя, недостаток или избыток ночного сна, некоторые пищевые продукты (жирные сыры, шоколад, цитрусовые, бананы).

**Сопутствующие симптомы.** Мигренозный приступ, как правило, сопровождается тошнотой, повышенной чувствительностью к яркому свету (фотофобия), звукам (фонофобия) и запахам, ухудшением аппетита. Несколько реже могут возникать рвота, головокружение, обморочное состояние. Из-за выраженной фото- и фонофобии большинство пациентов во время приступа предпочитают находиться в затемненной комнате, в спокойной, тихой обстановке. Боль при мигрени усугубляется от обычной физической активности, например при ходьбе или подъеме по лестнице. Для детей и молодых пациентов типично появление сонливости, а после сна головная боль нередко проходит.

**Основные признаки мигрени** следующие:

• выраженная боль с одной стороны головы (висок, лоб, область глаза, затылок), чередование сторон головной боли;

• типичные сопутствующие симптомы - тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь;

• усиление боли от обычной физической нагрузки;

• пульсирующий характер боли;

• типичные провоцирующие факторы;

• существенное ограничение повседневной активности;

• мигренозная аура (15% случаев);

• приступы головной боли плохо купируются обычными анальгетиками;

• наследственный характер мигрени (60% случаев).

Мигрень имеет тесную связь с женскими половыми гормонами. Так, менструация становится провокатором приступа более чем у 35% женщин, а менструальную мигрень, при которой приступы возникают в течение 48 ч после начала менструации, встречают у 5-10% пациенток. У $^{2}/_{3}$женщин после некоторого учащения приступов в I триместре беременности во II и III триместрах наблюдается значительное облегчение головной боли, вплоть до полного исчезновения мигренозных приступов. На фоне приема гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии 60-80% пациенток отмечают более тяжелое течение мигрени.

## Клинические разновидности мигрени

Самая распространенная форма - **мигрень без ауры** (ранее простая М), которая встречается у 85-90% пациентов (клиническая характеристика приведена выше). Значительно меньшее число пациентов (10-15%) имеют **мигрень с аурой,** когда болевой фазе предшествует *мигренозная аура* - комплекс обратимых неврологических симптомов, возникающих непосредственно перед или в начале мигренозной ГБ. Не следует путать ауру с продромальными симптомами.

Аура развивается в течение 5-20 мин, сохраняется не более 60 мин и с началом болевой фазы полностью исчезает. Наиболее часто встречается зрительная или «классическая» аура, проявляющаяся различными зрительными феноменами: фотопсии, мушки, одностороннее выпадение поля зрения, мерцающая скотома или зигзагообразная светящаяся линия («фортификационный спектр»). Реже могут отмечаться односторонняя слабость или парестезии в конечностях (гемипарестетическая аура), преходящие речевые расстройства, у ряда больных - **типичная аура без ГБ** (синонимы: безболевая форма, мигренозное сопровождение пожилого возраста или синдром Фишера).

**Семейная гемиплегическая мигрень** - разновидность М с аурой, сопровождающаяся моторной слабостью, а также характеризующаяся наличием по меньшей мере одного родственника I или II степени родства с аналогичной аурой и моторной слабостью.

**Мигрень базилярного типа** (ранее использовались термины «М базилярной артерии» и «базилярная М») описывается как М с симптомами ауры, происходящими из ствола мозга и/или обоих полушарий, не сопровождающаяся моторной слабостью.

**Ретинальная мигрень** характеризуется повторяющимися приступами монокулярного расстройства зрения, которые включают сцинтилляции (мерцание), скотому или слепоту и сочетаются с мигренозной ГБ.

У 50% женщин, страдающих мигренью, существует тесная связь приступов с менструальным циклом. Большинство приступов, связанных с менструацией, - приступы мигрени без ауры. Предложено деление таких приступов на **истинную менструальную (катемениальную) мигрень** (когда приступы возникают только в «околоменструальный» период) и **мигрень, связанную с менструацией** (когда приступы могут быть вызваны не только менструацией, но и другими мигре-нозными провоцирующими факторами: переменой погоды, стрессом, алкоголем и др.). Истинная менструальная мигрень встречается не более чем у 10% женщин. Основным механизмом развития приступа катамениальной мигрени считают падение содержания эстрогенов в поздней лютеиновой фазе нормального менструального цикла (чаще в овуляцию).

У некоторых пациентов во время приступа могут возникать вегетативные симптомы: усиленное сердцебиение, отек лица, озноб, гипервентиляционные проявления (нехватка воздуха, чувство удушья), слезотечение, предобморочное состояние, гипергидроз. У 3-5% больных вегетативные проявления настолько многочисленны и ярки, что достигают степени типичного панического приступа с чувством тревоги, страха. Это так называемая **вегетативная, или паническая, мигрень.**

**Периодические синдромы детства, предшествующие мигрени.** У детей появлению типичных болевых приступов могут предшествовать некоторые патологические состояния, к которым относятся циклическая рвота, абдоминальная мигрень и доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста. По достижении подросткового возраста эти проявления, как правило, прекращаются и «замещаются» типичными мигренозными приступами.

**Осложнения мигрени.** В отличие от первого, во второе издание МКГБ включен раздел «Осложнения мигрени», к которым относятся: хроническая мигрень, мигренозный статус, мигре-нозный инфаркт (инсульт) и эпилептический припадок, вызванный приступом М. Необходимо подчеркнуть, что исходный клинический вариант М и ее осложнение следует кодировать отдельно. Примеры диагнозов: 1. «М без ауры. Хроническая М». 2. «М с типичной аурой. Мигренозный инсульт». Хотя самое грозное осложнение - мигренозный инфаркт, наиболее распространенным в практике невролога и труднокурабельным является хроническая мигрень.

**Хроническая мигрень** (ХМ) - одно из осложнений М, когда ГБ возникают на протяжении 15 дней и более в месяц в течение 3 мес и более. Большинство случаев ХМ начинаются как М без ауры, поэтому хронизация рассматривается как осложнение эпизодической М. Диагностические критерии ХМ (в соответствии с дополненной версией МКГБ-2R) включают:

- 15 дней и более в месяц с ГБ на протяжении последних 3 мес;
- пять и более приступов в месяц, отвечающих критериям М без ауры (МКГБ-2);

• 8 дней и более в месяц ГБ[1] отвечает критериям М без ауры и/или облегчается при приеме триптанов либо препаратов эрготамина;

• может сочетаться или не сочетаться со злоупотреблением обезболивающими препаратами (лекарственным абузусом);

• ГБ не связана с другими причинами.

[1] Понятие «день с ГБ» может означать наличие ГБ от 30 мин до нескольких часов (вплоть до постоянной ГБ) в сутки.

К диагностическим признакам ХМ также относятся:

• типичные приступы эпизодической М в анамнезе, начавшиеся до 20 лет;

• нарастание на определенном этапе заболевания частоты ГБ (период трансформации);

• по мере учащения Гб уменьшаются их интенсивность и выраженность типичных мигренозных черт (тошнота, фото- и фонофобия);

• могут сохраняться односторонний характер боли и типичные для М провоцирующие факторы;

• появление постоянной диффузной «фоновой» ГБ легкой интенсивности[1].

В трансформации эпизодической мигрени в хроническую форму играют роль два основных фактора: злоупотребление обезболивающими препаратами (так называемый лекарственный абузус) и депрессия, возникающая, как правило, на фоне хронической психотравмирующей ситуации. Поэтому в соответствии с пересмотренными критериями ХМ подразделяется на сочетающуюся и не сочетающуюся со злоупотреблением обезболивающими препаратами. **ХМ и хроническая ГБН (ХГБН) - основные клинические разновидности хронической ежедневной ГБ.**

Таким образом, больные с ХМ - это пациенты, имевшие в прошлом типичные приступы эпизодической М без ауры, у которых под действием факторов хронизации произошла трансформация ГБ: увеличение приступов, вплоть до появления ежедневных ГБ, и утрата типичных симптомов М.

Самый тяжелый вариант течения ХМ - **рефрактерная М** (РМ) - форма, резистентная к стандартной противомигре-нозной терапии. Критерии РМ и вопрос о ее рубрификации в МКГБ-3 в настоящее время обсуждаются. Рабочие критерии РМ представлены ниже.

Рабочие критерии рефрактерной мигрени

• ГБ отвечает критериям эпизодической М (МКГБ-2) или ХМ (МКГБ-2R).

• ГБ значительно нарушает функционирование и качество жизни пациента, несмотря на коррекцию триггеров, образа жизни и адекватную профилактическую терапию препаратами с доказанным противомигренозным эффектом (2-месячный курс в адекватной дозе):

= неэффективность адекватной профилактики (в виде моноили комбинированной терапии) как минимум трех из нижеперечисленных классов препаратов:

- бета-блокаторы;

- антиконвульсанты;

- трициклические антидепрессанты;

- блокаторы кальциевых каналов.

• Неэффективность адекватного купирования приступов препаратами следующих классов (при условии, что они не противопоказаны):

= как триптанов, так и дигидроэрготамина в форме назального спрея или инъекций;

= НПВС или комбинированных анальгетиков.

Для постановки диагноза РМ необходимо наличие у пациента эпизодической или хронической мигрени, а также выявление неэффективности большинства средств как для профилактики приступов, так и для их купирования.

Клиническая картина РМ в целом схожа с проявлениями ХМ: по мере учащения приступов они утрачивают типичные мигре-нозные черты, возникает постоянная «фоновая» боль, кроме того, РМ может сочетаться или не сочетаться с лекарственным абузусом. Наличие абузуса - один из главных факторов, осложняющих ведение этих пациентов.

[1] Природа «фоновой» ГБ трактуется по-разному. Одни авторы полагают, что длительные диффузные ГБ у пациентов с ХМ представляют собой ГБН, другие расценивают их как облигатный симптом ХМ, вероятнее всего возникающий как ответ на избыточное применение обезболивающих препаратов [т.е. как медикаментозно-индуцировнную головную боль (см. ниже раздел «МИГБ»)].

Характерная черта РМ - наличие в анамнезе указаний на многократные малоэффективные, неэффективные или с непродолжительным эффектом попытки профилактической терапии. Облигатные спутники РМ - эмоционально-аффективные нарушения (депрессия и тревожные расстройства), нередко обнаруживаются другие формы психиатрической патологии и/или расстройств личности.

Мигрень нередко сочетается с **коморбидными нарушениями,** которые в значительной степени утяжеляют течение приступа, ухудшают состояние пациентов в межприступном периоде и в целом приводят к выраженному ухудшению качества

жизни. К таким нарушениям относят депрессию и тревогу, вегетативные расстройства (гипервентиляционные проявления, панические атаки), нарушение ночного сна, напряжение и болезненность перикраниальных мышц, желудочно-кишечные расстройства (дискинезия желчных путей у женщин и язвенная болезнь желудка у мужчин), сопутствующие ГБН. Лечение коморбидных расстройств - одна из целей профилактической терапии мигрени. Доказана коморбидная связь мигрени и таких неврологических нарушений, как эпилепсия, инсульт, синдром Рейно и эссенциальный тремор.

## Этиология и патогенез приступа мигрени

Этиология и патогенез М имеют комплексный характер. Среди основных механизмов обсуждаются генетические, нейрохимические и нейрогенные факторы. Доказано, что М имеет нейроваскулярную природу. Важнейшим механизмом, запускающим приступ М и обусловливающим развитие и сохранение боли, является активация тригемино-васкулярной системы, которая рассматривается как ключевая система реализации болевой фазы приступа (рис. 11.3). Другие компоненты патофизиологии боли при мигрени включают нейрогенное воспаление с вазодилатацией интракраниальных сосудов, в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки (ТМО), и экстравазацию - выделение в кровь болевых нейропептидов: кальцитонин-ген-родственного пептида, оксида азота, гистамина. Механизм активации тригемино-васкулярной системы связывают с повышенной возбудимостью коры головного мозга, присущей пациентам с М. Многочисленные клинические наблюдения и электрофизиологические исследования подтверждают концепцию центральной гипервозбудимости как базового патофизиологического феномена, предполагающего наличие определенного «мигренозного порога». Этот порог может быть преодолен под воздействием целого комплекса эндогенных и зкзогенных провоцирующих факторов; мигренозные триггеры являются лишь одним из них.




**Рис. 11.3.** Механизм приступа мигрени

Показано, что у пациентов с частыми приступами (более трех в месяц) и длительно болеющих развивается избыточная чувствительность (сенситизация) тригеминоваскулярных волокон и других болевых структур. Феномен центральной сенситизации, клинически проявляющийся симптомами кожной аллодинии и тесно связанный с повышенной нейрональной возбудимостью, лежит в основе хронизации М.

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Как и при других первичных цефалгиях, диагноз «мигрень» полностью базируется на жалобах и данных анамнеза, и в большинстве случаев нет необходимости в проведении дополнительных методов исследования. Тщательный расспрос - основа правильной диагностики М. Дополнительные исследования показаны при нетипичном течении и наличии «сигналов опасности» (см. выше «Показания к проведению дополнительных исследований пациентам с жалобой на головную боль»). Ниже приведены диагностические критерии двух наиболее распространенных форм: М без ауры и М с аурой.

## Диагностические критерии мигрени без ауры и мигрени с аурой (МКГБ-2, 2004)

1. Мигрень без ауры.

A. По меньшей мере пять приступов, отвечающих критериям B-D.

B. Продолжительность приступов 4-72 ч (без лечения или при неэффективном лечении).

C. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:

1) односторонняя локализация;

2) пульсирующий характер;

3) интенсивность боли от умеренной до значительной;

4) головная боль усиливается от обычной физической активности или требует ее прекращения (например, ходьба, подъем по лестнице).

D. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:

5) тошнота и/или рвота;

6) фотофобия или фонофобия.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).
2. Типичная аура с мигренозной головной болью.

A. По меньшей мере два приступа, отвечающих критериям B-D.

B. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов и не включает двигательную слабость:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

C. По меньшей мере два из перечисленных ниже проявлений:

1) гомонимные зрительные нарушения и/или односторонние чувствительные симптомы;

2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении 5 мин и более и/или различные симптомы ауры возникают последовательно на протяжении 5 мин и более;

3) каждый симптом имеет продолжительность не меньше 5 мин, но не больше 60 мин.

D. Головная боль, соответствующая критериям B-D для 1.1 (мигрень без ауры), начинается во время ауры или в течение 60 мин после ее начала.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

В большинстве случаев при объективном осмотре не выявляют органических неврологических симптомов. У многих пациентов выявляются напряжение и болезненность в одной или нескольких перикраниальных мышцах (так называемый мышечно-тонический синдром), признаки вегетативной дисфункции: ладонный гипергидроз, изменение окраски пальцев кистей (синдром Рейно), признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости (симптом Хвостека). Как уже было сказано, дополнительные обследования при М не бывают информативными и показаны только при нетипичном течении и подозрении на симптоматическую природу мигрени.

К дополнительным признакам, не входящим в диагностические критерии, но существенно облегчающим постановку диагноза, можно отнести: положительный наследственный анамнез, осмофобию в приступе, сведения об облегчении течения М во время беременности, положительный эффект триптанов и препаратов эроготамина. Чаще всего приходится дифференцировать М от эпизодической ГБН. В отличие от М, боль при ГБН бывает, как правило, двусторонней, менее интенсивной, имеет сжимающий, а не пульсирующий характер, реже сопровождается такими симптомами, как тошнота, свето- и звукобоязнь, не усиливается при обычной физической нагрузке.

## Лечение

Современная лекарственная терапия М складывается из нескольких подходов, главные из которых -**купирование уже развившегося приступа** и **профилактическое лечение,**

направленное на предотвращение атак, а также выявление и лечение коморбидных расстройств и борьба с факторами хро-низации М; большое значение имеет и поведенческая терапия (рис. 11.4).

- **Купирование приступа**
- **Профилактика приступов**
- **Профилактика и лечение коморбидных нарушений**

■ **Воздействие на модифицируемые факторы риска хронизации мигрени**

- **Поведенческая терапия**




**Рис. 11.4.** Стратегии лечения мигрени

## Купирование приступа

Терапию приступа М следует назначать в зависимости от его интенсивности (стратифицированный подход). При нечастых приступах слабой или умеренной интенсивности и при незначительной дезадаптации показаны простые или комбинированные анальгетики, в том числе НПВП: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, напроксен, парацетамол (табл. 11.3). При назначении терапии необходимо предупредить пациентов о возможном риске лекарственного абузуса и развитии МИГБ (головной боли при избыточном применении препаратов) и привыкания. Особенно высок этот риск у больных с большой частотой атак М (≥10 в месяц).

Во время приступа мигрени у многих пациентов выражена атония желудка и кишечника, поэтому всасывание препаратов, принимаемых внутрь, нарушается. В связи с этим, особенно при наличии тошноты и рвоты, за 30 мин до приема анальгетиков показаны противорвотные средства, одновременно стимулирующие перистальтику и улучшающие всасывание: метоклопрамид [по 2-3 чайных ложки раствора (10-20 мг) внутрь, 10 мг внутримышечно или внутривенно либо в свечах 20 мг), домпе-ридон (по 10-20 мг внутрь)].

Источник KingMed

**Таблица 11.3.** Симптоматическая терапия приступа мигрени (первый этап)

| Анальгетики | Противорвотные |
| --- | --- |
| Ацетилсалициловая кислота 900-1000 мг (только для взрослых), или<br>ибупрофен 400-800 мг, или<br>диклофенак 50-100 мг, или<br>напроксен 500-1000 мг,<br>или (если есть противопоказания)<br>парацетамол 1000 мг | Домперидон 20 мг или метоклопрамид 10 мг |

При большой интенсивности боли и значительной дезадаптации показано назначение специфической терапии (2-й этап, табл. 11.4). Наибольшей эффективностью обладают агонисты серотониновых рецепторов типа $5HT_1$ - *триптаны,* которые блокируют выделение болевых нейропептидов, избирательно суживают расширенные сосуды твердой мозговой оболочки и прерывают приступ М.

**Таблица 11.4.** Специфическая терапия приступа мигрени (второй этап)*

| Препарат | Форма |
| --- | --- |
| Суматриптан | Таблетки по 50 мг и 100 мг, назальный спрей 20 мг, ректальные свечи 25 мг |
| Элетриптан | Таблетки по 20 и 40 мг |
| Золмитриптан | Таблетки по 2,5 мг |
| Наратриптан | Таблетки по 2,5 мг |

* Указаны триптаны, доступные в России на декабрь 2012 г.

Триптаны могут иметь различную и непредсказуемую эффективность у разных пациентов, поэтому пациенты должны попробовать несколько триптанов и выбрать наиболее подходящий. Эффективность триптанов гораздо выше при их раннем назначении, когда интенсивность боли еще незначительная (в течение 30-60 мин приступа).

Несколько реже используются *эрготаминсодержащие препараты,* также обладающие вазоконстрикторным действием.

## Профилактика приступов

Показания и основные цели превентивного лечения перечислены ниже. Продолжительность курсового лечения должна быть

достаточной (от 3 до 12 мес, в среднем 4-6 мес, в зависимости от тяжести мигрени). У некоторых пациентов на фоне адекватного профилактического курса может наступить временная ремиссия - полное прекращение приступов на 1-3 мес. У большинства удается существенно снизить частоту болевых пароксизмов, уменьшить интенсивность и продолжительность ГБ.

Цели профилактического лечения мигрени

• Уменьшение частоты, длительности и тяжести приступов М.

• Сокращение периодичности приема препаратов, которые купируют приступы и могут привести к ХГБ.
• Ослабление влияния приступов М на повседневную активность + лечение коморбидных нарушений.

Показания к профилактическому лечению мигрени

• Большая частота атак (три и более в месяц) или две продолжительные тяжелые атаки (2 дня и более) с выраженной дезадаптацией.

• Неэффективность или противопоказания к абортивному лечению.

• Хроническая М.

• Наличие лекарственного абузуса (>15 доз анальгетиков/ триптанов в месяц).

• Коморбидные нарушения в межприступном периоде, нарушающие качество жизни (депрессия, диссомния, дисфункция перикраниальных мышц, сопутствующие ГБН).

• Гемиплегическая М или приступы М с продолжительной (>60 мин) гемипарестетической аурой.

Профилактическое лечение мигрени включает препараты различных фармакологических групп (табл. 11.5). Их индивидуально подбирают каждому пациенту с учетом патогенетических механизмов заболевания, провоцирующих факторов, характера эмоционально-личностных и коморбидных нарушений.

У пациентов с нечастой эпизодической мигренью препаратами выбора являются *бета-блокаторы*и *блокаторы кальциевых каналов*. Среди *антидепрессантов* наибольше эффективностью (особенно при хронической мигрени) обладает амитриптилин. При наличии выраженной депрессии показано применение других антидепрессантов: пароксетина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама, сертралина, венлафаксина, дулоксетина.

Антиконвульсанты показаны пациентам с тяжелыми частыми приступами мигрени, устойчивыми к другим видам лечения, в том числе с хронической мигренью. У многих больных целесообразно применение комплексной терапии, т.е. сочетание двух или трех профилактических средств.

**Таблица 11.5.** Препараты для профилактического лечения мигрени с доказанной эффективностью

| **Препараты** | **Доза** |
|---|---|
| **Бета-блокаторы (неселективные)** | Атенолол 25-100 мг 2 раз в день, или бисопролол 5-10 мг1 раз в день, или метопролол 50-100 мг 2 раза в день, или пропранолол 40-80 мг 2 раза в день |
| **Блокаторы кальциевых каналов**<br>Флунаризин* | 5-10 мг 1 раз в день |
| **Антиконвульсанты** | 25 мг 1 раз в день - 50 мг 2 раза в день 600-1500 мг в день в 2-3 приема |

| | |
|---|---|
| Топирамат<br>Вальпроевая кислота | |
| **Антидепрессанты**<br>Амитриптилин | 10-100 мг на ночь |

* В России не зарегистрирован.

Другие подходы к профилактике мигрени включают: курсы ацетилсалициловой кислоты (по 125-300 мг 2 раза в сутки) или напроксена (по 250-500 мг 2 раза в сутки) в течение 12 мес, дигидроэргокриптин (вазобрал* по 4 мг 2 раза в сутки в течение 2-3 мес), рибофлавин (витамин $B_2$*) в высоких дозах (по 400 мг в день) в течение 2-3 мес, препараты, содержащие коэнзим $Q*_{10}$ в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес, тиоктовая (α-липоевая) кислота, магния сульфат.

При наличии у пациента с мигренью *коморбидных расстройств,* существенно нарушающих состояние в межприступный период, лечение должно быть направлено на их коррекцию: лечение депрессии и тревоги, панических атак и других вегетативных нарушений, нормализацию ночного сна и др.

Одной из стратегий профилактического лечения является *воздействие на модифицируемые факторы хронизации мигрени:* профилактика и лечение эмоционального стресса, депрессии и тревожных расстройств, преодоление лекарственного абузуса, лечение болевых синдромов другой локализации и мышечной дисфункции.

Наряду с лекарственными могут быть рекомендованы и *немедикаментозные методы:* психотерапия, психологическая релаксация, биологическая обратная связь, акупунктура, постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия, лечебная гимнастика. При наличии выраженной дисфункции перикраниальных мышц показаны миорелаксанты (тизанидин, баклофен). В последние годы, особенно при хронической и рефрактерной мигрени, все большее распространение приобретают методы нейростимуляции.

Методами выбора в терапии ХМ являются антидепрессанты, антиконвульсанты, глюкокортикоиды, препараты ботулинического токсина типа А и нейростимуляция.

## <u>головная боль напряжения</u>

**Головная боль напряжения (ГБН)** - преобладающая форма первичной головной боли, проявляющаяся цефалгическими эпизодами продолжительностью от нескольких минут до нескольких суток. Боль обычно двусторонняя, сжимающего или давящего характера, легкой или умеренной интенсивности, не усиливается при обычной физической нагрузке, не сопровождается тошнотой, однако возможна фотоили фонофобия. Распространенность в течение жизни в общей популяции, по данным различных исследований, варьирует от 30 до 78%. Синонимы - головная боль

мышечного напряжения, психомиогенная головная боль, стрессовая головная боль, психогенная головная боль, идиопатическая головная боль.

## Классификация

В МКГБ-2 ГБН разделяют на эпизодическую, возникающую не чаще 15 дней в течение 1 мес (или менее 180 дней в течение года), и хроническую - более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение года), а эпизодическую ГБН разделяют на частую и нечастую. В среднем, по европейским данным, эпизодическая ГБН встречается у 50-60% в популяции, хроническая ГБН - у 3-5%. Чаще врачу приходится иметь дело с двумя разновидностями: частой эпизодической и хронической ГБН. Кроме того, обе формы подразделяют (в зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции) на подтипы «с напряжением» и «без напряжения перикраниальных мышц».

## Головная боль напряжения (МКГБ-2, 2004)

1. Нечастая эпизодическая ГБН.

1.1. Нечастая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц.

1.2. Нечастая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.

2. Частая эпизодическая ГБН.

2.1. Частая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.

2.2. Частая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.
3. Хроническая ГБН.

3.1. Хроническая ГБН, сочетающаяся с напряжением пери-краниальных мышц.

3.2. Хроническая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.

4. Возможная ГБН.

4.1. Возможная нечастая эпизодическая ГБН.

4.2. Возможная частая эпизодическая ГБН.

4.3. Возможная хроническая ГБН.

## Клиническая картина

Пациенты с ГБН описывают головную боль как диффузную, слабую или умеренную, чаще двустороннюю, непульсирующую, сжимающую по типу «обруча» или «каски». Боль не усиливается при обычной физической нагрузке, редко сопровождается тошнотой, однако возможна фотоили фонофобия. Появляется, как правило, вскоре

после пробуждения, присутствует на протяжении всего дня, то усиливаясь, то ослабевая.

Большинство пациентов жалуются на повышенную тревожность, сниженный фон настроения, тоску, апатию или, наоборот, агрессивность и раздражительность, плохое качество ночного сна. Это проявление тревожных и депрессивных расстройств, их степень у пациентов с ГБН варьирует от легкой до тяжелой. Значительная депрессия может отмечаться у пациентов с хронической ГБН, она поддерживает мышечное напряжение и болевой синдром, приводя к серьезной дезадаптации пациентов.

Наряду с цефалгией отмечаются жалобы на преходящие или постоянные болевые ощущения либо чувство напряжения и дискомфорта в области затылка, задней поверхности шеи и надплечий (так называемый мышечно-тонический синдром). Жалобы на болезненность и напряжение мышц шеи и затылка нарастают по мере усиления интенсивности и учащения эпизодов головной боли, а также по мере нарастания силы боли во время самого эпизода.

Среди *основных провокаторов ГБН* -«мышечный фактор» (позное напряжение, обусловленное длительным вынужденным положением шеи и головы) и эмоциональный стресс, который, в свою очередь, вызывает и усиливает мышечный спазм.

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностика ГБН, как и других первичных ГБ, является клинической; дополнительные исследования не показаны и неинформативны. При типичной клинической картине следует поставить диагноз ЭГБН или ХГБН и назначить лечение. Инструментальные методы и консультации специалистов показаны только при подозрении на симптоматический (вторичный) характер цефалгии.

Важный элемент осмотра пациента с ГБН - исследование перикраниальных мышц, других неврологических проявлений у этих пациентов, как правило, не обнаруживают. Из трех диагностических приемов: обычная пальпация, ЭМГ с поверхностными электродами и алгометрия - только пальпаторный метод наиболее чувствителен для выявления дисфункции перикрани-альных мышц у больных с ГБН и М.

Дисфункцию перикраниальных мышц (ДПМ) легко выявляют при пальпации мелкими вращательными движениями II и III пальцами, а также при надавливании в области лобных, височных, жевательных, грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц. Наличие ДПМ необходимо учитывать при выборе стратегии лечения. При беседе с пациентом нужно разъяснить ему механизм мышечного напряжения и его значение для течения заболевания. При наличии болезненности перикраниальных мышц при пальпации следует поставить диагноз *эпизодической ГБН (хронической ГБН) с напряжением пери-краниальных мышц*.

## Критерии диагностики головной боли напряжения (МКГБ-2, 2004)

• ГБ длительностью от 30 мин до 7 дней.

• Как минимум два из следующих признаков:

= двусторонняя локализация;

= давящий/сжимающий/непульсирующий характер;

= легкая или умеренная интенсивность;

=боль не усиливается при обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).

• Оба из следующих признаков:
= отсутствует тошнота или рвота (может появляться анорексия);

= только один из симптомов - фотоили фонофобия.

• Головная боль не связана с другими расстройствами.

## Дополнительные диагностические признаки головной боли напряжения

• Рисунок боли по типу «обруча» или «каски».

• Слабая или умеренная интенсивность (до 6 баллов по визуальной аналоговой шкале боли).

• Облегчение боли при положительных эмоциях и в состоянии психологического расслабления.

• Усиление боли на фоне эмоциональных переживаний.

## Клинические разновидности головной боли напряжения

При **нечастой эпизодической ГБН (ЭГБН)** пациенты редко обращаются к врачу; как правило, специалистам приходится сталкиваться с частой ЭГБН и ХГБН.

**Хроническая форма ГБН,** при которой ГБ возникает не менее 15 дней в месяц на протяжении в среднем более 3 мес (не менее 180 дней в течение года), так же как и хроническая мигрень - одна из форм хронической ежедневной головной боли - всегда сопряженная с выраженной дезадаптацией. При тяжелом течении пациенты испытывают ГБ ежедневно или постоянно. Важным диагностическим признаком ХГБН является предшествующее наличие ЭГБН (так же как для установления диагноза ХМ необходимо наличие в анамнезе типичных эпизодических мигренозных атак).

Как и при ХМ, основными факторами трансформации ЭГБН в ХГБН являются эмоциональные нарушения и избыточное применение обезболивающих препаратов

для купирования эпизодов головной боли. Факторы риска хронизации цефалгий перечислены в начале раздела.

У некоторых пациентов отмечают **сочетание эпизодической М и ЭГБН.** Как правило, это пациенты с типичным анамнезом мигрени, у которых со временем появляются приступы ЭГБН. Ввиду явных различий этих двух форм цефалгии пациенты, как правило, отличают приступы мигрени от приступов ЭГБН.
Если пациент с ХГБН злоупотребляет лекарственными средствами, следует установить диагноз «ХГБН с лекарственным абузусом» или «ХГБН. Медикаментозно-индуцированная головная боль (комбинированные анальгетики)».

ГБН-подобные цефалгии могут быть одним из проявлений интракраниальной венозной дисфункции. Для венозной дисфункции в большей степени характерны распирающая, а не сжимающая боль, преобладание ночных и утренних цефалгий, усиление боли при физической нагрузке, кашле и при выполнении пробы с наклоном головы (антиортостатическая проба), а также недостаточная эффективность анальгетиков и кофеинсо-держащих препаратов. Кроме того, у пациентов с ГБ «венозной» природы выявляются признаки окклюзии венозных синусов на МР-венографии.

Как было показано в нескольких российских работах, типичные эпизоды ГБН у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, многими неврологами и особенно врачами общей практики часто ошибочно трактуются как ГБ, связанные с повышением АД.

## Патогенез

Хотя изначально ГБН рассматривалась как преимущественно психогенное расстройство, исследования, проведенные в последние годы, подтвердили ее нейробиологическую природу. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы; среди последних - снижение активности антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга. Боль при ГБН связана с болезненным напряжением перикраниальных мышц. В основе формирования мышечно-тонического синдрома лежит механизм «порочного круга», когда повторяющееся напряжение мышцы, возникающее в ответ на эмоциональный стресс, приводит к ее рефлекторному напряжению (спазму). В результате повышается возбудимость нонцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в том числе мотонейронов передних рогов спинного мозга; длительное тоническое напряжение приводит к гипоксии мышцы, ее воспалению, позднее формируется вторичная гипералгезия, усиливающая мышечный спазм и приводящая к хронизации боли (рис. 11.5). Высокие уровни депрессии и тревожности, выявляемые у большинства пациентов с ГБН, также облегчают болевую трансмиссию и способствуют хронизации болевого синдрома.




**Рис. 11.5.** Патофизиологические механизмы ГБН

## Лечение

Так же как и при М, лечение ГБН начинается с *поведенческой терапии:* необходимо объяснить пациенту, что его ГБ имеет доброкачественный характер, т.е. не сопряжена с заболеванием головного мозга и мозговых сосудов. Важно разъяснить механизм формирования ГБ: роль напряжения перикраниальных мышц и психических факторов (тревоги и депрессии), а также хронического эмоционального стресса в поддержании мышечного спазма. Пациентам с ХГБН, злоупотребляющим обезболивающими препаратами, следует дополнительно разъяснить значение лекарственного абузуса в хронизации ГБ.

Исходя из основных механизмов формирования ГБ, лечение ГБН является комплексным и должно в первую очередь быть направлено на нормализацию эмоционального состояния пациента и устранение мышечного напряжения, при необходимости - на коррекцию других коморбидных нарушений и лекарственного абузуса. Как и при М, терапия ГБН включает купирование болевого эпизода и профилактическое лечение.

## Купирование приступов

Симптоматическое лечение болевого эпизода безрецептурными анальгетиками может применяться у пациентов с ЭГБН при частоте приступов не более 2 раз в неделю (8 болевых дней в месяц): ацетилсалициловая кислота по 600-1000 мг (только взрослым), ибупрофен по 400-800 мг и парацетамол по 100 мг. Есть данные об эффективности при ГБН диклофенака (50-100 мг) и флупиртина (100 мг).

## Профилактическое лечение

При хронической форме ГБН эти препараты обладают сомнительной эффективностью и повышают риск абузусной ГБ, поэтому при частоте болевых дней более 2 в неделю (более 8 в месяц) показано профилактическое лечение. Доказанной эффективностью обладают амитриптилин по 10-100 мг в сутки и нортиптилин в тех же дозах (в России не зарегистрирован).
У пациентов с выраженными тревожно-депрессивными нарушениями возможно применение антидепрессантов из групп СИОЗС (пароксетин, флуоксетин, эсциталопрам, флувоксамин и др.) и СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин) в общепринятых для лечения депрессии дозах. Пациентам с выраженной болезненностью и напряжением перикранаильных мышц могут быть назначены миорелаксанты (тизанидин 2-6 мг в сутки, баклофен 10-25 мг 2-3 раза в сутки).

Учитывая данные об эффективности антиконвульсантов (препараты вальпроевой кислоты, габапентин, топирамат) при хронической ежедневной ГБ, целесообразно их применение и при ХГБН, особенно в случае резистентности пациентов к традиционным видам терапии.

При сочетании М и ГБН следует применять традиционные средства для профилактики М: бета-адреноблокаторы, НПВП, блокаторы кальциевых каналов (см. раздел «Профилактика мигрени»).

Хотя в ряде исследований показана эффективность ботулинического токсина при ХГБН, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц, другие исследования не подтвердили целесообразность применения препаратов этой группы.

Комплексная терапия ГБН также может включать немедикаментозные методы: психотерапию, психологическую релаксацию, биологическую обратную связь, постизометрическую мышечную релаксацию, массаж воротниковой зоны, фитнес, водные процедуры. Важными компонентами терапии, наряду с разъяснением пациенту механизмов ГБН, являются обучение методикам психологической и мышечной релаксации.

## **кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии**

Понятие «тригеминальные вегетативные цефалгии» (ТВЦ) объединяет несколько редких форм первичной головной боли, сочетающих в себе как черты цефалгии, так и типичные черты краниальных парасимпатических невралгий. Среди всех ТВЦ наиболее распространена кластерная, или пучковая, ГБ (ПГБ), реже встречаются пароксизмальная гемикрания и кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением (синдром КОНКС).

### Классификация

## Кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные цефалгии (МКГБ-2, 2004)

1. Кластерная (пучковая) головная боль.

1.1. Эпизодическая кластерная головная боль.

1.2. Хроническая кластерная головная боль.

2. Пароксизмальная гемикрания.

2.1. Эпизодическая пароксизмальная гемикрания.

2.2. Хроническая пароксизмальная гемикрания.

3. Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением [КОНКС - от англ. Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)].

4. Возможная тригеминальная вегетативная цефалгия.

4.1. Возможная кластерная головная боль.

4.2. Возможная пароксизмальная гемикрания.

4.3. Возможные кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением.

## Этиология и механизм развития тригеминальных вегетативных цефалгий

Патогенез ТВЦ до конца не изучен. Экспериментальные и функциональные нейровизуализационные исследования показали, что ТВЦ сопровождаются активацией тригеминопарасим-патического рефлекса с клиническими признаками вторичной симпатической дисфункции. Механизм собственно болевого приступа при ПГБ схож с таковым при мигрени: активация тригеминоваскулярной системы, выделение болевых нейропеп-тидов, вазодилатация (см. раздел «Мигрень»). Полагают, что в основе патогенеза ПГБ лежит нарушение пейсмекерной функции гипоталамуса, которая определяет возникновение болевых периодов и сезонность обострений, клинически проявляется в суточной периодичности приступов, зависимости атак от периодов сна, своеобразном поведении пациентов, а также смешанной симпатической и парасимпатической дисфункциях во время атаки. С помощью механизма, который пока остается не изученным, периферические или центрально обусловленные триггеры вызывают активацию определенных зон гипоталамуса (серое вещество, в том числе супрахиазмальное ядро), что соответствует периоду болевого пучка. Ритмическая активация гипоталамической области, в свою очередь, приводит к активации тригеминоваскулярной системы, дилатации сосудов твердой мозговой

оболочки, выделению болевых нейропептидов (CGRP, субстанция P) и собственно болевому приступу. Стихание обострения и наступление ремиссии свидетельствуют о нормализации гипоталамической активности. Природа пароксизмальной гемикрании (ПГ) и кратковременных односторонних невралгических головных болей с инъецированием конъюнктивы и слезотечением остается неясной.

## Пучковая (кластерная) головная боль

**Пучковая (кластерная) головная боль** (ПГБ) - самая частая форма ТВЦ (от англ. cluster - пучок). Частота ее в популяции невысока - 0,1-0,4%, мужчины страдают в 3-4 раза чаще, чем женщины, дебют заболевания происходит в 20-40 лет. При описании ПГБ используют следующие основные понятия: *атака* - единичный приступ боли, *«пучок»,* или *кластерный период,* - период времени, в течение которого у пациента возникают множественные повторные болевые приступы, *ремиссия* - период, свободный от приступов боли. От других форм цефалгий ПГБ отличает периодичность течения заболевания - смена болевых «пучков» и ремиссий.

Синонимы - пучковая мигрень, гистаминная цефалгия, синдром Хортона, мигренозная невралгия Харриса, цилиарная невралгия, эритромелалгия головы, эритропрозопалгия Бинга.

## Клиническая картина

Для ПГБ характерны приступы чрезвычайно интенсивной строго односторонней боли, продолжительностью от 15 до 180 мин, локализующейся вокруг глаза, надбровной, височной или в нескольких из этих областей; возможна иррадиация в верхнюю или нижнюю челюсть. Приступы возникают с частотой от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки, типично их возникновение в ночное время. В период «болевого пучка» боль почти всегда возникает с одной и той же стороны; возможна смена стороны боли во время следующего обострения. Из-за невыносимой боли пациенты не могут находиться в покое, у них отмечаются двигательное беспокойство, плач, агрессия и ажитация. На высоте боли на болевой стороне у большинства пациентов наблюдаются типичные вегетативные симптомы: покраснение конъюнктивы, слезотечение, заложенность носа, ринорея, потливость лба и лица, миоз, птоз, отечность век.
При эпизодической форме ПГБ приступы возникают сериями («пучками»), продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев; болевые периоды сменяются ремиссиями (от нескольких месяцев до нескольких лет); характерна сезонность обострений - чаще весной и осенью. У 10% пациентов отмечается хроническое течение с ремиссиями менее 6 мес или без ремиссий.

## Провоцирующие факторы

Кластерный период (в том числе первый «пучок») может возникать после нарушения привычного суточного ритма: при смене часовых поясов при воздушных перелетах,

бессонных ночах, суточном графике работы и др. Во время болевого «пучка», а также при хронической форме ПГБ приступы могут быть спровоцированы приемом алкоголя, гистамина или нитроглицерина. Отмечена тесная связь приступов и ночного сна: ночные приступы считаются облигатными для этой формы цефалгии. Любопытно, что в период ремиссии никакие провокаторы не способны вызвать приступ.

## Клинические разновидности пучковой головной боли

Наиболее часто наблюдают **эпизодическую форму** пучковой головной боли, реже -**хроническую,** когда ремиссии или отсутствуют совсем, или не превышают 1 мес. Хроническая форма пучковой головной боли (10-15% случаев) может возникать *de novo* или происходить из эпизодической формы. У некоторых пациентов отмечают переход хронической формы в эпизодическую. У некоторых пациентов было описано сочетание пучковой головной боли и тригеминальной невралгии (так называемый кластер-тик синдром).

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагноз «пучковая головная боль» базируется на типичной клинической картине (строго односторонние боли в половине лица и головы, сопровождающиеся вегетативными проявлениями на лице: слезотечением, ринореей и др.) и на характерном течении заболевания (чередование болевых периодов, «пучков», со светлыми промежутками, ремиссиями). Дополнительные критерии пучковой головной боли - ее невыносимый характер и двигательное возбуждение, а также возникновение приступов во время ночного сна. Традиционные методы исследования (ЭЭГ, МРТ, УЗДГ) неинформативны и проводятся только при нетипичной кинической картине с целью исключения симптоматической природы ПГБ. Диагностические критерии представлены ниже.
Пучковая головная боль (МКГБ-4)

А. Как минимум пять приступов, отвечающих критериям B-D.

В.Интенсивная или чрезвычайно интенсивная односторонняя боль орбитальной, супраорбитальной и/или височной локализации продолжительностью 15-180 мин без лечения.

С. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов на стороне боли: = инъецированием конъюнктивы и/или слезотечением;

= заложенностью носа и/или ринореей;

= отечностью век;

= потливостью лба и лица;

= миозом и/или птозом;

= чувством беспокойства (невозможностью находиться в покое) или ажитацией.

D. Частота приступов - от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами ТВЦ и невралгией тройничного нерва (табл. 11.6)

**Таблица 11.6.** Клинические характеристики разновидностей ТВЦ и невралгии тройничного нерва (НТН)

| **Характеристика** | **ПГБ** | **ХПГ** | **ЭПГ** | **КОНКС (SUNCT)** | **НТН** |
|---|---|---|---|---|---|
| Соотношение М:Ж | 9:1 | 1:3 | 1:1 | 2.3:1 | Ж > М |
| Продолжительность атак | 15-180 мин | 2-30 мин | 1-30 мин | 2-240 с | От нескольких секунд до минут |
| Частота атак | 1-8/сут | 1-40/сут | 3-30/сут | 1/сут-30/ч | Различная |
| Вегетативные симптомы | + | + | + | + | - |
| Алкоголь - провокатор атак | + | + | + | + | - |
| Положительный эффект индометацина | +.- | + | + | - | - |

Вторичная природа ПГБ может быть заподозрена при наличии следующих атипичных симптомов: недостаточная интенсивность боли (менее 10 баллов по ВАШ), пациент способен находиться в покое во время приступа, отсутствие ночных атак, наличие «фоновой» головной боли между приступами ПГБ, наличие в статусе пациента неврологических симптомов (кроме миоза и птоза), неэффективность традиционных средств купирования приступов (триптаны, эрготамин, ингаляции кислорода). Наиболее информативными методами при исключении вторичной природы ПГБ являются МРТ и КТ с контрастированием.

## Лечение

Во время болевого периода пациенты должны избегать возможных провокаторов приступов: не принимать алкоголь, лекарственные препараты или продукты, обладающие сосудорасширяющими свойствами, а также соблюдать режим сна-бодрствования. Терапия ПГБ, так же как и мигрени, включает купирование приступов и профилактическое лечение болевых периодов.

Доказанной эффективностью при **купировании атак ПГБ** обладают: триптаны (суматриптан, элетриптан, золмитриптан), препараты эрготамина (см. раздел «Мигрень») и ингаляции 100% кислорода (7-10 л/мин в течениие 15 мин). Есть данные об эффективности местных анестетиков, в частности 4% лидо-каина в виде назальных капель или аэрозоля (1 мл интраназаль-но), а также препаратов, содержащих капсаицин. Анальгетики, включая опиоиды, не должны использоваться для купирования приступов ПГБ.

**Профилактика эпизодической формы ПГБ** должна начинаться как можно раньше после начала болевого периода, а у пациентов с предсказуемыми

обострениями - за 2-3 нед до начала ожидаемого болевого периода (табл. 11.7). Даже при заметном улучшении в течение первых 1-2 нед терапии пациенты не должны прерывать курс: лечение необходимо продолжать в течение всего ожидаемого болевого «пучка» и завершить через 2 нед после достижения полной ремиссии. Препараты должны подбираться с учетом эффективности и токсичности. Неэффективность одного лекарственного средства не означает неэффективности другого; возможно применение их комбинации. В связи с потенциальной токсичностью препаратов необходимо следовать инструкциям по их применению.

Есть данные об эффективности антиконвульсантов (габапен-тин, топирамат) у пациентов с продолжительными болевыми периодами и хронической формой ПГБ. При неэффективности медикаментозных подходов и тяжелых хронических формах могут применяться хирургические методы лечения: радиочастотная термокоагуляция тригеминального ганглия, радиочастотная ризотомия, микроваскулярная декомпрессия, а также методы нейростимуляции.

При эпизодической форме и относительно легком течении хорошим эффектом обладают лития карбонат и верапамил, при необходимости возможно сочетание этих препаратов. При более тяжелом течении (более пяти приступов в сутки, большая продолжительность болевого пучка - более 2 мес) показано применение антиконвульсантов и габапентина.

**Таблица 11.7.** Препараты для профилактического лечения ПГБ с доказанной эффективностью

| **Лекарственный препарат** | **Особенности применения** |
|---|---|
| Верапамил по 240-960 мг в сутки | Необходим контроль АД |
| Преднизолон по 60-80 мг 1 раз в день в течение 2-4 дней с последующим снижением дозы в течение 2-3 нед | Может потребоваться повторный курс, так как при снижении дозы возможно возобновление болевых приступов |
| Лития карбонат по 600-1600 мг/сут | Необходимо контролировать уровень препарата в крови |
| Эрготамина тартрат по 2-4 мг в день ректально | Обычно после 7 дней лечения делается перерыв.<br><br>Нельзя сочетать с суматриптаном |
| Метисергид* по 1-2 мг в таблетках | Необходимо делать перерыв как минимум на 1 мес каждые полгода.<br><br>Не рекомендуется сочетать с суматриптаном |

*В России не зарегистрирован.

Лечение хронической формы ПГБ представляет трудности. При неэффективности перечисленных подходов возможно применение глюкокортикоидов. Наряду с хирургическими методами для лечения резистентной к другим видам терапии хронической формы пучковой головной боли применяют методы нейростимуляции: глубокую стимуляцию задней гипоталамической области, большого затылочного, блуждающего и других нервов.

## Пароксизмальная гемикрания

ПГ - редкая разновидность ТВЦ, развивающаяся преимущественно у женщин (соотношение Ж:М = 3:1) в возрасте от 20 до 30 лет, с характеристиками боли и сопутствующими симптомами, аналогичными симптомам ПГБ, но более кратковременными, возникающими с большей частотой и отвечающими на терапию индометацином. Диагностические критерии представлены ниже.

## Клиническая картина

Боль при ПГ имеет строго односторонний характер, как правило, без смены стороны, максимально выражена в вокруг глаза, в области виска, лба и верхней челюсти, реже в носовой, затылочной и ретроорбитальной областях; может иррадииро-вать в плечо и руку на ипсилатеральной стороне. Большинство пациентов описывают боль как пульсирующую, ноющую или колющую; интенсивность болевых ощущений колеблется от умеренной до невыносимой. Отличительными симптомами ПГ являются кратковременность приступов (от 2 до 30 мин) и их большая частота, которая может достигать 40 в сутки (в среднем 5-10 атак в сутки); продолжительность боли колеблется от 2 до 120 мин (в среднем - 2-25 мин). Такие признаки, как возникновение приступов в ночное время и их провокация алкоголем, при ПГ отмечаются существенно реже, чем у больных с ПГБ. Во время приступа большинство больных предпочитают находиться в покое, в постели, у некоторых отмечается двигательное возбуждение, характерное для ПГБ. Для ПГ, также как и для кластерной ГБ, характерны вегетативные симптомы, являющиеся отражением локальной парасимпатической активации. Специфическим диагностическим признаком ПГ, отличающим эту форму ТВЦ от других, является эффективность индометацина.

## Клинические разновидности ПГ

Так же как и при ПГБ, различают **эпизодическую** (с ремиссиями 1 мес и более) и **хроническую**формы пароксизмальной гемикрании, при которой приступы повторяются дольше 1 года без ремиссий или с ремиссиями менее 1 мес. Известны случаи пароксизмальной гемикрании, сочетающейся с тригеминальной невралгией (так называемая пароксизмальная гемикрания - тик-синдром).

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагноз базируется на типичной клинической картине и эффективности индометацина. Дополнительные исследования показаны только при подозрении на симптоматический характер болевых эпизодов и наличии сигналов опасности. Диагностические критерии приведены ниже.

Пароксизмальная гемикрания (МКГБ-4)

А. Как минимум 20 приступов, отвечающих критериям B-D.

B. Приступы интенсивной односторонней боли орбитальной, супраорбитальной или височной локализации продолжительностью 2-30 мин.

C. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:

= ипсилатеральным инъецированием конъюнктивы и/или слезотечением;

= ипсилатеральной заложенностью носа и/или ринореей;

= ипсилатеральной отечностью век;

= ипсилатеральной потливостью лба и лица;

= ипсилатеральным миозом и/или птозом.

D. Преимущественная частота приступов более 5 раз в сутки, иногда несколько реже.

E. Приступы полностью предотвращаются при приеме индо-метацина в терапевтической дозе.

F. Не связана с другими причинами (нарушениями).

В ряде случаев ПГ может иметь вторичный (симптоматический) характер, что следует учитывать при неэффективности лечения.

## Лечение

У подавляющего большинства пациентов регулярный прием индометацина в достаточных дозах позволяет полностью купировать или существенно уменьшить болевые проявления уже в течение первых 48 ч лечения. В среднем рекомендованная доза составляет 150 мг внутрь (50 мг 3 раза в сутки) или в свечах, а также 100 мг в виде инъекций с последующим снижением до поддерживающей (50-100 мг). Учитывая возможность развития нежелательных явлений, в первую очередь со стороны ЖКТ, целесообразно применение индометацина совместно с омепразолом (20 мг/сут). При полной неэффективности максимальной терапевтической дозы индометацина диагноз «ПГ» должен быть поставлен под сомнение.

## Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС, SUNCT-синдром)

В связи с крайне низкой распространенностью и малочисленностью описаний эпидемиология этого синдрома очень мало изучена. КОНКС чаще встречается у мужчин (М:Ж =4,25:1) и обычно начинается между 40 и 70 годами.

## Клиническая картина

Боль во время атаки локализуется в области иннервации первой ветви тройничного нерва: вокруг глаза, в области виска и лба строго с одной стороны; возможна

иррадиация боли в область носа, щеки и нёба на болевой стороне; чрезвычайно редко боль может возникать с обеих сторон. Продолжительность болевых эпизодов при КОНКС значительно меньше, чем при других формах ТВЦ, - от 5 до 240 с (в среднем 10-60 с), частота достигает в среднем 30 атак в сутки (от 1 до 80). Приступы могут возникать в любое время суток. Интенсивность боли колеблется от умеренной до сильной и описывается пациентами как колющая, жгучая, нередко с ощущением прохождения электрического тока. В то же время вегетативные симптомы (особенно слезотечение и покраснение конъюнктивы) могут быть выражены более значительно, чем при ПГБ.

Большинство приступов развивается спонтанно, однако описаны случаи провокации такими стимулами, как жевание, кашель, усиленное дыхание носом, прикосновение к векам или области лба, движения шеи, а также при употреблении холодных продуктов и напитков. В отличие от приступа невралгии тройничного нерва, при КОНКС отсутствует рефрактерный период, так что следующий приступ может начаться сразу после предыдущего. Большинство приступов возникает во время бодрствования.

КОНКС характеризуется ремиттирующим течением, причем болевой период может длиться от нескольких дней до нескольких месяцев; большинство пациентов имеют одно-два обострения в год. Ремиссии имеют продолжительность от нескольких месяцев, иногда лет; с течением времени наблюдается тенденция к утяжелению и учащению болевых эпизодов.

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагноз КОНКС базируется на типичной клинической картине. Диагностические критерии приведены ниже.

Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением (SUNCT-синдром)

A. Как минимум 20 приступов, отвечающих критериям B-D.

B. Приступы односторонней пульсирующей боли орбитальной, супраорбитальной или височной локализации продолжительностью 5-240 с.

C. Боль сопровождается ипсилатеральным инъецированием конъюнктивы и слезотечением.

D. Приступы возникают с частотой от 3 до 200 раз в сутки.

E. Не связаны с другими причинами (нарушениями).

Приступы при синдроме КОНКС иногда приходится дифференцировать от приступов невралгии тройничного нерва с вовлечением офтальмической ветви. Аналогичные болевые эпизоды возможны при поражениях, локализующихся в задней черепной ямке или вовлекающих гипофиз. Поэтому диагноз «КОНКС» можно поставить только после того, как тщательное обследование (включая методы нейровизуализации)

исключит вторичную природу симптомов. Учитывая вышесказанное, всем пациентам с клинической картиной, напоминающей КОНКС, необходимо проведение МРТ головного мозга для исключения вторичной природы приступов.

## Лечение

КОНКС плохо поддается терапии. Учитывая кратковременность атак, целью лечения является не их купирование, а уменьшение частоты болевых эпизодов. Синдром КОНКС не чувствителен к индометацину и большинству других препаратов, применяющихся для лечения первичных форм головной боли. В последнее время получены свидетельства эффективности в виде снижения частоты атак КОНКС таких антиконвульсантов, как ламотриджин, топирамат и габапентин.

## медикаментозно индуцированная (абузусная) головная боль

В этом разделе, посвященном первичным формам цефалгий, необходимо остановиться на одной из вторичных форм головной боли, тесно связанной с мигренью и ГБН, - абузусной, или лекарственной («рикошетная» головная боль, лекарственная головная боль). В последние годы проблема лекарственного абузуса приобретает в нашей стране все большее значение. Это связано с широким распространением и доступностью разнообразных обезболивающих препаратов. МИГБ может возникать при злоупотреблении любыми препаратами, купирующими головную боль.

## Определение и эпидемиология

**Медикаментозно-индуцированная, или абузусная, головная боль (МИГБ, АГБ)** является одной из форм хронической ежедневной головной боли и занимает третье место по частоте после ГБН и мигрени. Распространенность АГБ в популяции составляет 1%, а среди пациентов специализированных центров головной боли - 10%; у пациентов с жалобами на хронические головные боли частота МИГБ достигает 60%. Хотя АГБ относится ко вторичным цефалгиям, она чаще всего развивается у пациентов с первичными головными болями при регулярном приеме обезболивающих препаратов на протяжении продолжительного времени.

Среди всех видов абузусной головной боли наибольшее клиническое значение в России, как и в мире, имеет **цефалгия,**

**связанная со злоупотреблением анальгетиками или комбинированными препаратами** (т.е. комбинациями анальгетиков с другими медикаментами: кодеином, кофеином и т.д.). К развитию МИГБ могут приводить и препараты, предназначенные для специфического лечения приступа мигрени: трипта-ны и эрготаминсодержащие средства.

## Классификация

Головные боли при избыточном применении лекарственных препаратов составляют один из подразделов МКГБ-2 (глава 8 «Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой»). Классификация МИГБ (с учетом ревизии 2005 г.) представлена ниже.

## Медикаментозно-индуцированная (абузусная) головная боль (МКГБ-2R. 2005)

1. Головная боль при избыточном применении эрготамина.

2. Головная боль при избыточном применении триптанов.

3. Головная боль при избыточном применении анальгетиков.

4. Головная боль при избыточном применении опиатов.

5. Головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков.

6. Головная боль при избыточном применении нескольких классов обезболивающих препаратов[1].

7. Головные боли, вызванные избыточным применением других лекарственных препаратов.

8. Возможная медикаментозно-индуцированная головная боль.

## Клиническая картина

МИГБ может иметь разнообразные клинические проявления у разных пациентов даже на протяжении суток, от мигрене-подобных до присущих ГБН. Чаще всего МИГБ проявляется почти ежедневными тупыми болями во всей голове давящего или сжимающего характера, незначительной или умеренной интенсивности; наибольшая сила боли отмечается, как правило, в утренние часы; часто бывают ощущения усталости, дурноты, снижение работоспособности, раздражительность, нарушения сна. У пациентов с мигренью на фоне постоянной тупой боли несколько раз в месяц могут возникать более или менее типичные приступы мигрени: сильная пульсирующая односторонняя

[1] Например, эрготов, триптанов и анальгетиков без явного превалирования какого-либо одного класса.

боль, сопровождающаяся тошнотой/рвотой, чувствительностью к звукам и свету (хроническая мигрень). В развернутой стадии МИГБ возникает ежедневно, как правило, сохраняется на протяжении всего дня, варьируя по интенсивности. Значительное усиление болевых ощущений может происходить при малейшей физической или интеллектуальной нагрузке, а также в случаях, когда прием препаратов прерывают. Обезболивающие препараты вызывают преходящее и обычно неполное облегчение цефалгии, что вынуждает пациентов вновь и вновь принимать лекарства.

Показано, что абузус - наиболее частая причина учащения мигренозной боли до 15 дней в месяц и более, а также развития смешанной цефалгии, характеризующейся как мигренозными чертами, так и клиническими признаками ГБН, также возникающей с периодичностью более 15 дней в месяц.

## Этиология и патогенез

Установлено, что МИГБ может возникать при злоупотреблении любыми препаратами, купирующими ГБ. К числу потенциально опасных медикаментов относятся: комбинированные анальгетические препараты, производные эрготамина, опио-иды, специфические препараты для купирования приступов мигрени - агонисты серотониновых рецепторов (триптаны), в меньшей степени НПВП.

Из двух факторов - количество доз обезболивающих в месяц и регулярность приема - второй является более значимым для формирования лекарственного абузуса. Так, если пациент будет принимать всего 2 таблетки анальгетика, но практически ежедневно, то вероятность развития АГБ существенно возрастет. Чередование периодов частого применения препарата с относительно продолжительными периодами без лечения гораздо реже приводит к формированию МИГБ.

Обычно в начале у пациентов с МИГБ бывает эпизодическая мигрень или ЭГБН, затем происходит учащение болевых эпизодов. В роли факторов хронизации чаще всего выступают эмоциональный стресс (депрессия, тревога), присоединение другого типа головной боли, напряжение перикраниальных мышц. Нарастание частоты болевых приступов ведет к увеличению приема обезболивающих, что в конце концов приводит к ежедневному и многократному приему препаратов. С течением времени облегчение от обезболивающих становится преходящим и неполным, что вынуждает пациентов вновь и вновь принимать лекарства. Наряду со злоупотреблением лекарственными препаратами к патогенетическим факторам абузусной головной боли относят аффективные расстройства - депрессию и тревогу, способствующие развитию психологической зависимости от лекарственных средств.

С течением времени и увеличением частоты атак у пациентов с МИГБ формируется дисфункция ноцицептивных систем мозга: сенситизация периферических и активация «немых» ноцицепторов тригеминоваскулярной системы, гиперчувствительность нейронов ядра тройничного нерва, а также недостаточность нисходящих ингибиторных (антиноцицептивных) путей. В качестве одного из ведущих механизмов формирования МИГБ обсуждается феномен гипералгезии, возникающий на фоне длительного приема обезболивающих препаратов, например опиатов.

## Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностика МИГБ является клинической, т.е. основывается на описании пациентом своей ГБ, анамнестических сведениях и анализе обезболивающей терапии;

дополнительные исследования не выявляют патологии. Наиболее информативный метод, подтверждающий наличие лекарственного абузуса, - ведение пациентом *дневника головной боли,* в котором он отмечает время возникновения болевых эпизодов и количество принимаемых обезболивающих препаратов. Ниже представлены обобщенные диагностические критерии АГБ и (для примера) критерии ГБ при избыточном применении анальгетиков.

## Обобщенные диагностические критерии медикаментозно-индуцированной головной боли (МКГБ-2R. 2005)

A. ГБ, присутствующая на протяжении 15 дней или более в месяц, отвечающая критериям C и D.

B. Регулярное на протяжении более чем 3 мес злоупотребление одним препаратом или более для купирования острого приступа и/или симптоматического лечения головной боли.

C. ГБ развилась или значительно ухудшилась во время избыточного приема препарата(-ов).

D. ГБ прекращается или возвращается к прежнему паттерну в течение 2 мес после прекращения приема «виновного» препарата[1].

[1] До истечения 2 мес после отмены (в ожидании улучшения или прекращения головной боли) следует установить диагноз «возможная МИГБ». Если спустя 2 мес после отмены препарата улучшение не наступило, диагноз «МИГБ» должен быть поставлен под сомнение.

## Диагностические критерии ГБ при избыточном применении анальгетиков (МКГБ-2R 2005)

• A. ГБ, отвечающая критериям A, C и D для МИГБ (8.2.)

• B. Прием простых анальгетиков в течение 15 дней в месяц на регулярной основе на протяжении не менее 3 мес.

Примеры диагнозов при наличии лекарственного абузуса:

1. «Хроническая ГБН с напряжением перикраниальных мышц. Медикаментозно-индуцированная головная боль (комбинированные анальгетики)». 2. «Хроническая мигрень с лекарственным абузусом (триптаны)».

## Лечение

Лечение МИГБ следует начинать сразу после ее выявления. Прогноз зависит от длительности злоупотребления препаратами. Профилактика (разъяснение риска развития МИГБ при злоупотреблении обезболивающими препаратами пациентам с большой частотой эпизодов ГБ) более эффективна, чем лечение уже развившейся АГБ.

Необходимо, с одной стороны, разъяснить пациенту, что лечение, которое он принимает, чтобы снять ГБ, по существу является ее причиной; с другой - убедить пациента, что отмена препарата - единственный путь к облегчению ГБ.

## Основные цели ведения пациентов с МИГБ

• Отмена «виновного» препарата(-ов), при необходимости дезинтоксикация.

• Уточнение характера первичной формы ГБ (мигрень или ГБН).

• Назначение профилактического лечения в зависимости от исходной формы цефалгии.

• Профилактика рецидива.

Предпочтительна резкая, одномоментная отмена препарата. В течение 48 ч после отмены могут возникнуть усиление ГБ, тошнота или рвота, тревожность, нарушения сна, которые сохраняются максимум 2 нед. В связи с этим процесс отмены должен быть запланирован таким образом, чтобы он не оказывал заметного влияния на жизнь пациента (может возникнуть потребность в 1-2-недельном больничном листе). Через 12 нед ГБ обычно начинает уменьшаться. Даже если, несмотря на отмену препарата, ГБ сохраняются, они становятся более легкими и лучше отвечают на правильно подобранное лечение. Большинство пациентов после 2 мес отмены возвращаются к исходной форме цефалгии. Полное восстановление может занимать недели или даже месяцы. Для оценки динамики цефалги-ческого синдрома рекомендуется ведение календаря (дневника ГБ) для регистрации симптомов и количества принимаемых препаратов.

Большинство пациентов с МИГБ при отмене абузусного препарата нуждаются в *подборе заместительного средства* для купирования ГБ. Обычно в качестве замены рекомендуется препарат другой фармакологической группы (например, если абузус у пациента с М был вызван простым анальгетиком, для купирования приступов могут быть рекомендованы триптаны, препараты эртогамина или НПВС). Для купирования постоянной (фоновой) ГБ у пациентов с мигренью и ГБН может быть рекомендован флупиртин (катадолон*), который назначается на регулярной основе в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение первых 3-4 нед периода отмены.

При тяжелом абузусе и выраженной психологической зависимости можно применять парентеральное *дезинтоксикацион-ное лечение,* которое включает: утром внутривенно дексамета-зон 6-8 мг + магнезия 25% 10 мл + физиологический раствор 100 мл (№ 7 капельниц), вечером внутривенно амитриптилин 2мл + физиологический раствор 100 мл (№ 7 капельниц). Возможно внутривенное введение эрготамина (если абузус не обусловлен применением эрготов).

Параллельно с отменой «виновного» препарата и дезинтоксикацией назначается традиционная*профилактическая терапия* в зависимости от первичной формы ГБ (мигрень или ГБН). Следует разъяснить пациенту, что эффект профилактической терапии будет недостаточным, если не происходит отмена препарата, вызвавшего абузус. Наиболее эффективными средствами для лечения МИГБ у пациентов как с мигренью, так и с ГБН являются антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин, эсциталопрам, дулоксетин, милнаципран, венлафаксин) и анти-конвульсанты (топирамат, габапентин, препараты вальпроевой кислоты). Дозы антиконвульсантов необходимо титровать до рекомендованной дозы. Например, начальная доза топирамата составляет 25 мг/сут однократно вечером (в течение 1 нед), затем повышается на 25 мг каждые 7-10 дней до достижения терапевтической дозы 100 мг/сут. Продолжительность профилактической терапии МИГБ в среднем составляет 6-12 мес.
Рецидив АГБ в течение последующих 5 лет отмечается у 40% пациентов, поэтому большинство пациентов требуют длительного наблюдения. После успешного снятия абузуса важно разъяснить пациенту риск возврата МИГБ и необходимость строго контролировать количество обезболивающих препаратов. Желательно максимально отсрочить возврат к приему абузусного препарата; предпочтительно перейти на препарат другой фармакологической группы. При необходимости обезболивающий препарат можно вновь с осторожностью начать принимать через 2 мес (кратность приема не должна превышать 2 раз в неделю).

Эффективность и безопасность ибупрофена в фармакотерапии первичных головных болей изучена в многочисленных рандомизированных сравнительных плацебо-контролируе-мых клинических исследованиях.

В частности, в исследовании, где ибупрофен применялся для лечения мигрени (Pearce, Frank et al., 1983), ибупрофен в дозе 400 мг значительно превосходил Аспирин® по уменьшению интенсивности и продолжительности головной боли как при оценке эффективности врачом, так и по предпочтениям пациентов. Ибупрофен также уменьшает выраженность ассоциированных состояний: тошноту, рвоту, сопутствующие явления фоно-, фотофобии и функциональные расстройства. (Suthisisang C., Poolsup N., Kittikulsuth W. et al., 2007).

Последнее, вероятно, связано со способностью ибупрофена уменьшать агрегацию тромбоцитов или синтез про-стагландинов, поскольку оба эти механизма участвуют в развитии симптоматики при мигрени.

Изучение тензионных головных болей в привычной для больного социальной среде (Noyelle, Crossland et al., 1987) показало, что ибупрофен (Нурофен®) в дозе 400 мг значительно превосходил по обезболивающему эффекту и ацетилсалициловую кислоту (Аспирин®) 1000 мг, и парацетамол 1000 мг, принимаемые в соответствующих

безрецептурных дозировках. Также было продемонстрировано более быстрое начало обезболивающего действия ибупрофена по сравнению с Аспирином® и парацетамолом.
В современном многоцентровом рандомизированном пла-цебо-контролируемом сравнительном исследовании эффективности ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена и сума-триптана в купировании приступов мигрени установлено, что ибупрофен превосходит по эффективности в купировании приступа мигрени ацетилсалициловую кислоту, плацебо и как минимум не уступает суматриптану по оценке в первые 2 ч. Снижение интенсивности боли с высокой до умеренной или полное устранение умеренной боли в первые 2 ч отмечали 60,2% пациентов в группе ибупрофена 400 мг, 55,8% в группе суматриптана 50 мг, 52,5% в группе ацетилсалициловой кислоты и 30,6% в группе плацебо (Diener H.C., Bussone G., de Liano H. et al., 2004). Как правило, ибупрофен хорошо переносился участниками данных исследований и сообщений о серьезных побочных эффектах препарата не поступало.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контроли-руемое перекрестное исследование неотложного лечения мигрени у детей в возрасте от 4 до 16 лет показало, что ибупрофен в дозе 10 мг/кг был более эффективным, чем парацетамол в дозе 15 мг/кг (Hämäläinen, Hoppu et al., 1997).

В РФ ибупрофен известен как Нурофен® - оригинальный препарат, разработанный в Великобритании, доступный в настоящее время в различных формах выпуска. Таблетированные лекарственные формы содержат: ибупрофен 200 мг (Нурофен®), ибупрофен 400 мг (Нурофен®Форте), ибупрофена натрия дигидрат 256 мг (Нурофен® Экспресс Нео).

Нурофен® Форте содержит 400 мг ибупрофена, поэтому может быть рекомендован в случае тяжелых и средней степени тяжести приступов мигрени, а также при головной боли напряжения значительной интенсивности.

Ибупрофена натрия дигидрат (Нурофен® Экспресс Нео) отличается своими фармакокинетическими свойствами, которые заключаются в том, что эта лекарственная форма быстрее абсорбируется в ЖКТ (максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 35 мин). В связи с этой особенностью терапевтический эффект в виде облегчения или полного купирования головной боли наступает быстрее.
Таким образом, результаты проведенных многочисленных клинических исследований позволяют заключить, что высокая аналгетическая активность и безопасность делают Нурофен* препаратом выбора при купировании приступов мигрени и лечении головной боли напряжения.

*Печатается на правах рекламы.*

# Глава 12. Заболевания периферической нервной системы

## полиневропатии

Полиневропатии - гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся системным поражением периферических нервов (греч. *poly* - много, *neuro* - нерв, *pathos* - болезнь).

**МКБ-10:** G60. Наследственная и идиопатическая невропатия; G61. Воспалительная полиневропатия; G62. Другие полиневропатии; G63*. Полиневропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках.

### Классификация

В настоящее время общепринятой классификации полиневропатий не существует. По патогенетическому признаку полиневропатии разделяют на аксональные, при которых первично поражение осевого цилиндра, и демиелинизирующие, в основе которых лежит патология миелина.

По характеру клинической картины выделяют моторные, сенсорные и вегетативные полиневропатии. В чистом виде эти формы наблюдают редко, чаще выявляют сочетанное поражение двух или всех трех видов нервных волокон, например моторно-сенсорные, сенсорно-вегетативные формы.

По этиологическому фактору полиневропатии можно разделить на наследственные, аутоиммунные, метаболические, алиментарные, токсические и инфекционно-токсические.

• Наследственные полиневропатии:

= наследственная моторно-сенсорная невропатия (НМСН) типа 1 (синонимы - невральная амиотрофия Шарко-Мари, демиелинизирующий тип НМСН);

= синдром Русси-Леви (фенотипический вариант НМСН 1А);

= НМСН типа 2 (аксональный тип НМСН);

= НМСН типа 3 (синдром Дежерина-Сотта, гипертрофический тип НМСН);

= НМСН типа 4 (болезнь Рефсума);

= невропатия со склонностью к параличам от сдавления;

= порфирийная полиневропатия;

= наследственные сенсорно-вегетативные полиневропатии.

• Приобретенные полиневропатии:

= аутоиммунные полиневропатии:

- острые воспалительные демиелинизирующие полиневропатии (СГБ, синдром Миллера-Фишера);
- острая воспалительная аксональная полиневропатия (аксональный тип СГБ);

- ХВДП;

- парапротеинемические полиневропатии;

- паранеопластические полиневропатии;

- множественные мононевропатии - моторная мультифокальная невропатия с блоками проведения, сен-сомоторная мультифокальная невропатия с блоками проведения (синдром Самнера-Льюиса);

= метаболические полиневропатии:

- диабетическая полиневропатия;

- полиневропатия при других эндокринных заболеваниях;

- уремическая полиневропатия;

- печеночная полиневропатия;

- полиневропатия при первичном системном амилоидозе;

= полиневропатии, связанные с дефицитом витаминов:

- витамин $B_1$-дефицитная полиневропатия;

- витамин $B_6$-дефицитная полиневропатия;

- витамин $B_{12}$-дефицитная полиневропатия;

- витамин Е-дефицитная полиневропатия;

= токсические полиневропатии:

- алкогольная полиневропатия;

- лекарственные полиневропатии;

- полиневропатии при отравлении тяжелыми металлами, органическими растворителями и другими токсичными веществами;

= полиневропатии при системных заболеваниях (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, саркоидоз, васкулиты);

= инфекционно-токсические полиневропатии:

- дифтерийная инфекционно-токсическая полиневропатия;

- полиневропатия после гриппа, кори, эпидемического паротита, инфекционного мононуклеоза;

- поствакцинальные полиневропатии;

- полиневропатия при клещевом боррелиозе;

- полиневропатия при ВИЧ-инфекции;

- полиневропатия при лепре.

Мультифокальная моторная и сенсомоторная мононевропатии, строго говоря, не относятся к полиневропатиям, но также являются системными аутоиммунными заболеваниями периферических нервов, в связи с чем рассматриваются в этом разделе.

## Эпидемиология

Полиневропатии - весьма распространенная группа заболеваний. Их выявляют приблизительно у 2,4%, а в старших возрастных группах - почти у 8% населения. К наиболее распространенным полиневропатиям относятся диабетическая и другие метаболические, токсические, а также некоторые наследственные полиневропатии. В клинической практике весьма распространена формулировка «полиневропатия неясного генеза», которые в действительности в большинстве случаев имеют аутоиммунный либо наследственный генез. Парапротеинемические составляют 10% всех полиневропатий неясного генеза, около 25% - токсические полиневропатии.

## Патогенез

Независимо от этиологического фактора при полиневропатиях выявляют два типа патологических процессов - поражение аксона и демиелинизацию нервного волокна. Оба процесса тесно взаимосвязаны: при аксональном типе поражения возникает вторичная демиелинизация, при демиелинизирующем поражении вторично присоединяется аксональный компонент. Первично аксональными является большинство токсических полиневропатий, аксональный тип СГБ, НМСН типа 2. К первично демиелинизирующим полиневропатиям относятся классический вариант СГБ, ХВДП, парапротеинемические полиневропатии, НМСН типа 1.

При аксональных полиневропатиях страдает главным образом транспортная функция осевого цилиндра, осуществляемая аксоплазматическим током, несущим в направлении от мотонейрона к мышце и обратно ряд биологических субстанций, необходимых для нормального функционирования нервных и мышечных клеток. В процесс вовлекаются в первую очередь нервы, содержащие наиболее длинные аксоны. Изменение трофической функции аксона и аксонального транспорта приводит к появлению денервационных изменений в мышце. Денервация мышечных волокон стимулирует развитие сначала терминального, а затем и коллатерального спраутинга, рост новых терминалей и реиннервацию мышечных волокон, что ведет к изменению структуры двигательных единиц (ДЕ). Клинически поражение аксона двигательного

волокна вызывает мышечную слабость в дистальных отделах конечностей и мышечные атрофии.

При демиелинизации происходит нарушение сальтаторного проведения нервного импульса, в результате чего снижается скорость проведения по нерву. В норме скорость проведения нервного импульса по периферическим моторным и сенсорным нервам составляет 40-70 м/с на нижних конечностях и 5080 м/с на верхних конечностях. Наиболее выраженную деми-елинизацию наблюдают при наследственных полиневропатиях, при которых скорость проведения может составлять 520 м/с (синдром Русси-Леви, НМСН типов 3, 4); при НМСН 1А типа скорость проведения на нижних конечностях составляет 25-35 м/с, на руках - 30-38 м/с. Приобретенные демиели-низирующие полиневропатии, как правило, характеризуются незначительным снижением скорости проведения (30-40 м/с на нижних конечностях и 40-50 м/с на верхних конечностях).
Демиелинизирующее поражение нерва клинически проявляется развитием мышечной слабости (часто с нетипичным для «классической» полиневропатии проксимальным распределением), ранним выпадением сухожильных рефлексов, без развития мышечных атрофий. Наличие атрофий указывает на дополнительный аксональный компонент.

Демиелинизация нервов может быть вызвана аутоиммунной агрессией с образованием антител к различным компонентам белка периферического миелина (приобретенные демие-линизирующие полиневропатии, парапротеинемические, паранеопластические полиневропатии), генетическими нарушениями (НМСН типа 1), воздействием экзотоксинов (дифтерийная полиневропатия). Повреждение аксона нерва может быть обусловлено воздействием на нервы экзогенных или эндогенных токсинов (уремическая, алкогольная, лекарственная полиневропатия, полиневропатия при отравлении тяжелыми металлами и органическими соединениями), генетическими факторами (НМСН типа 2).

## Клиническая характеристика

В клинической картине полиневропатии, как правило, сочетаются признаки поражения моторных, сенсорных и вегетативных волокон. В зависимости от степени вовлеченности волокон различного типа в неврологическом статусе могут преобладать моторные, сенсорные либо вегетативные симптомы.

Поражение моторных волокон приводит к развитию вялых парезов, для большинства невропатий характерно поражение верхних и нижних конечностей с дистальным распределением мышечной слабости, при длительных существующих поражениях аксона развиваются мышечные атрофии. Для аксональных и наследственных полиневропатий характерно дистальное распределение мышечной слабости, чаще преобладает поражение нижних конечностей, слабость более выражена в мышцах-

разгибателях, чем в мышцах-сгибателях. При выраженной слабости перонеальной группы мышц развивается степпаж («петушиная походка»). Приобретенные демиелинизирующие полиневропатии могут проявляться проксимальной мышечной слабостью. При тяжелом течении может отмечаться поражение ЧН и дыхательных мышц, что чаще всего наблюдают при СГБ (см. ниже раздел «Синдром Гийена-Барре»). Для полиневропатий характерна относительная симметричность симптомов. Асимметричные мышечная слабость и атрофии наблюдаются при множественных мононевропатиях: мультифокальной моторной невропатии, мультифокальной сенсомоторной невропатии Самнера-Льюиса.

Сухожильные и периостальные рефлексы при полиневропатии обычно снижаются или выпадают, в первую очередь снижаются рефлексы с ахиллова сухожилия, при дальнейшем развитии процесса - коленные и карпорадиальные, сухожильные рефлексы с двуглавых и трехглавых мышц плеча могут длительное время быть сохранными. При множественных мононевропатиях сухожильные рефлексы длительное время могут оставаться сохранными и даже оживленными.

Сенсорные нарушения при полиневропатии также чаще всего относительно симметричны, в начале возникают в дистальных отделах (по типу «носков» и «перчаток») и распространяются проксимально. В дебюте полиневропатии часто выявляют позитивные сенсорные симптомы (парестезии, дизестезию, гиперестезию), но при дальнейшем развитии процесса симптомы раздражения сменяются симптомами выпадения (гипестезия). Поражение толстых миелинизированных волокон приводит к нарушениям глубокомышечной и вибрационной чувствительности, поражение тонких миелинизированных волокон - к нарушению болевой и температурной чувствительности.

Характерный признак многих полиневропатий - болевой синдром, который наиболее характерен для диабетической, алкогольной, токсических полиневропатий, порфирийной полиневропатии и др.

Нарушение вегетативных функций наиболее ярко проявляется при аксональных полиневропатиях, так как вегетативные волокна являются немиелинизированными. Чаще наблюдают симптомы выпадения: поражение симпатических волокон, идущих в составе периферических нервов, проявляется сухостью кожных покровов, нарушением регуляции сосудистого тонуса; поражение висцеральных вегетативных волокон приводит к дизавтономии (ортостатическая гипотензия, тахикардия, снижение вариабельности сердечного ритма, нарушение работы ЖКТ, снижение эректильной функции). Признаки дизавто-номии наиболее выражены при наследственных вегетативно-сенсорных полиневропатиях, диабетической полиневропатии. Нарушение вегетативной регуляции сердца может стать причиной внезапной смерти. Вегетативные проявления при полиневропатиях также могут выражаться симптомами

раздражения (гипергидроз, нарушение сосудистого тонуса), что часто отмечают при вибрационной болезни, порфирийной полиневропатии.

## Наследственные полиневропатии

НМСН типов 1 (демиелинизирующего) и 2 (аксонального), известные как болезнь Шарко-Мари-Тута, в целом имеют схожую клиническую картину. Заболевание чаще всего дебютирует в 1-2-м десятилетии жизни. В начале заболевания развиваются симметричная слабость перонеальной группы мышц, степпаж, затем постепенно появляются атрофии мышц стоп и голеней («ноги аиста»). Слабость и атрофии дистальных мышц нижних конечностей приводят к характерному изменению стоп (формирование «полой» или «конской» стопы, изменение стоп по типу фридрейховских). Икроножные мышцы длительно остаются сохранными. Слабость в мышцах рук присоединяется через 10-15 лет после начала заболевания. Сенсорные нарушения чаще всего представлены умеренной гипестезией по типу «высоких носков» и «перчаток». Для наследственных полиневропатий нехарактерны парестезии и вегетативные расстройства. Болевой синдром редко бывает выражен и чаще всего связан с деформацией стоп и ортопедическими нарушениями. Проксимальные мышцы остаются практически интактными, благодаря чему больные сохраняют способность к самостоятельному передвижению до конца жизни. В 100% случаев выпадают ахилловы рефлексы, позже угасают коленные, затем - карпорадиальные рефлексы.

Клиническая картина синдрома Русси-Леви - фенотипического варианта НМСН 1А типа - включает арефлексию, атаксию и тремор. Для синдрома Русси-Леви характерна резко выраженная демиелинизация (скорость проведения по нервам ног не превышает 5-16 м/с) при относительно сохранной функции аксонов (по данным игольчатой ЭМГ денервационный процесс слабо выражен, атрофии затрагивают лишь мышцы стоп, в то время как мышцы голеней остаются относительно сохранными, поэтому для данной формы нехарактерен степпаж). В 50% случаев выявляют деформацию стоп по типу фридрейховских (либо высокие своды стоп), слабость дистальных мышц стоп, гипестезию в дистальных отделах нижних конечностей, нарушение суставно-мышечного чувства, отсутствие сухожильных рефлексов. В целом течение синдрома Русси-Леви более благоприятное, чем НМСН 1А типа, протекающей по типу невральной амиотрофии.

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и проявляется рецидивирующими множественными мононевропатиями. Больных обычно наблюдают по поводу частых туннельных невропатий, при этом обращает на себя внимание, что локальная демиелинизация вызывается незначительным сдавлением. При дальнейшем развитии процесса возникает мозаичная симптоматика, связанная с остаточными явлениями после перенесенных туннельных синдромов.

Полиневропатия при порфирии

Острая перемежающаяся порфирия - наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся периодическими приступами болей в животе, которые сочетаются с острым развитием полиневропатии и различными нарушениями со стороны ЦНС. Приступ, как правило, провоцируется приемом алкоголя либо лекарственных средств, применением наркоза, стрессом. Характерны острое возникновение болей в животе, диареи с развитием через 2-4 сут тетрапареза. В тяжелых случаях возникает поражение бульбарных и дыхательных мышц. В большинстве случаев приступ проходит бесследно через 1-2 мес. Для порфирийной полиневропатии характерно неклассическое распределение сенсорных и моторных нарушений (возможно снижение чувствительности в проксимальных отделах; могут оставаться сохранными сухожильные рефлексы).

## Аутоиммунные невропатии

Наиболее распространенные аутоиммунные полиневропатии - острая и хроническая воспалительные демиелинизи-рующие полирадикулоневропатии рассматриваются в разделе «Синдром Гийена-Барре» (см. ниже).

Множественные мононевропатии

В основе множественных мононевропатий, или мультифокальных невропатий, лежит очаговая демиелинизация отдельных нервов. При ЭМГ выявляют блоки проведения возбуждения по отдельным нервам, при этом соседние нервы могут оказаться интактными. Следовательно, характерный клинический признак множественных мононевропатий - асимметричность поражения. Среди множественных мононевропатий особый интерес представляют две формы - моторная мультифокальная невропатия и синдром Самнера-Льюиса.

## Мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения

Мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения - приобретенная аутоиммунная демиелинизирующая невропатия, характеризующаяся развитием асимметричной медленно прогрессирующей слабости мышц конечностей (чаще рук), фасцикуляциями, крампи и отсутствием сенсорных нарушений. Клиническая картина при мультифокальной моторной невропатии во многом напоминает БАС (изолированные двигательные нарушения без сенсорных расстройств, сухожильные рефлексы часто сохранны), в связи с чем диагностика этого заболевания особенно важна, так как, в отличие от БАС, оно поддается терапии и имеет благоприятный прогноз для жизни.

Заболевание сопровождается формированием стойких блоков проведения по двигательным нервам в местах, отличных от мест типичных туннельных синдромов.

Характерный признак - сохранность проводящей функции сенсорных волокон в месте блока проведения по моторным волокнам.

## Мультифокальная приобретенная демиелинизирую-щая сенсомоторная невропатия с блоками проведения Самнера-Льюиса

Заболевание во многом схоже с мультифокальной моторной невропатией, но оно сопровождается поражением не только моторных, но и сенсорных волокон. При исследовании сенсорных волокон можно выявить снижение амплитуды сенсорного ответа. Ранее синдром Самнера-Льюиса рассматривали как вариант ХВДП, однако в настоящее время он выделен в самостоятельное заболевание. Считается, что заболевание имеет более быстрое течение, чем мультифокальная моторная невропатия.

## Множественная мононевропатия при васкулите

При васкулитах клинически часто развивается множественная мононевропатия ишемического характера с асимметричным поражением нервов конечностей. Характерен болевой синдром по ходу нерва. При ЭМГ выявляют аксональные изменения в клинически пораженных нервах при сохранной проводящей функции близлежащих клинически интактных нервов. Диагноз уточняют с помощью биопсии нерва. Часто множественная мононевропатия возникает уже на фоне установленного диагноза системного заболевания. В случае неустановленного диагноза обращают на себя внимание необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, артралгии, миалгии, ночная потливость, легочные и абдоминальные симптомы.

## Парапротеинемические полиневропатии

Клинически парапротеинемические полиневропатии напоминают ХВДП с преимущественно сенсорными нарушениями: парестезиями, гипестезиями. Двигательные нарушения чаще всего выражены умеренно. Течение парапротеинемических полиневропатий прогрессирующее, в отличие от ремиттирую-щего при ХВДП. При ЭМГ выявляют признаки демиелинизиру-ющей полиневропатии.

## Полиневропатии, связанные с дефицитом витаминов группы В

Чаще всего дефицит витаминов группы В возникает у пациентов, страдающих алкоголизмом, наркоманией, ВИЧ-инфекцией; с нарушением функций ЖКТ, с недостаточным питанием (например, соблюдающих строгие диеты). При дефиците витаминов $B_1$, $B_6$, $B_{12}$ возникает сенсомоторная аксональная полиневропатия, начинающаяся с нижних конечностей. Типичны гипестезия в дистальных отделах конечностей, слабость дистальных мышц ног, боли, жжение в стопах. Для витамин $B_{12}$-дефицитной полиневропатии характерно нарушение глубокомышечной чувствительности (следствие фуникулярного миелоза), возможны когнитивные

нарушения. Как правило, дефицит витамина $B_{12}$ связан с резекцией желудка или атрофическим гастритом, в результате которых нарушается секреция внутреннего фактора Касла, и, следовательно, сопровождается симптомами со стороны ЖКТ и пернициозной анемией (общая слабость, утомляемость, бледность кожных покровов).

## Диабетическая полиневропатия

Наиболее часто при сахарном диабете развивается хроническая аксонально-демиелинизирующая дистальная сенсомоторная полиневропатия. Риск развития полиневропатии зависит от уровня гликемии и длительности заболевания. При сахарном диабете типа 2 полиневропатия может быть одним из первых признаков заболевания, поэтому при выявлении полиневропатии неясного генеза целесообразно определить уровень гликозилированного гемоглобина или провести тест на толерантность к глюкозе. Реже наблюдают проксимальную диабетическую полиневропатию, острую диабетическую полиневропатию, вегетативную полиневропатию. Сахарный диабет также способствует развитию невритов и туннельных синдромов. Кроме того, среди больных сахарным диабетом распространенность ХВДП выше, чем в общей популяции.

Хроническая дистальная диабетическая полиневропатия в типичных случаях начинается с чувства онемения I либо III-V пальцев одной стопы, затем довольно медленно область расстройств чувствительности увеличивается, появляется чувство онемения пальцев второй стопы, через некоторое время оно охватывает стопы целиком и может подниматься по голени до уровня колен, в этой стадии может присоединяться чувство онемения кончиков пальцев рук. Нарушаются болевая, температурная, вибрационная чувствительность, в развернутой стадии заболевания может развиться полная анестезия. Двигательные расстройства выражены слабее. Рано выпадают ахилловы рефлексы. Невропатические боли, как правило, присоединяются через несколько лет после начала полиневропатии, имеют очень неприятную для больного эмоциональную окраску, часто сопровождаются мучительной аллодинией и плохо поддаются лечению. Одновременно с чувствительными расстройствами развиваются трофические нарушения кожи голеней, связанные как с поражением вегетативных волокон, так и с микроангиопатией. Вегетативные нарушения не ограничиваются конечностями - для сахарного диабета характерно развитие дизавтоно-мии, проявляющейся в недостаточной вегетативной регуляции внутренних органов (снижение вариабельности сердечного ритма, тахикардия, ортостатическая гипотензия, импотенция, нарушение работы ЖКТ).

## Уремическая полиневропатия

Уремическая полиневропатия возникает при хронической почечной недостаточности при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (чаще меньше 10 мл/мин). Обычно развивается дистальная сенсомоторная полиневропатия. При ЭМГ выявляют аксональный тип изменений со вторичной демиелинизацией. Тяжесть полиневропатии

в первую очередь зависит от длительности и выраженности хронической почечной недостаточности. Начинается уремическая полиневропатия обычно с парестезий в нижних конечностях, затем присоединяются слабость и атрофии дистальных мышц ног, а потом и рук. Характерны снижение вибрационной чувствительности (более чем у 90% пациентов), отсутствие сухожильных рефлексов (более 90%), дистальная гипестезия (16%), крампи (67%). Мышечную слабость отмечают у 14% больных, выражена она умеренно. В 45-59% случаев возможна вегетативная дисфункция (постуральная гипотензия, головокружение).

### Дифтерийная полиневропатия

При дифтерии обычно развивается демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия с поражением ЧН. Как правило, полиневропатия развивается через 2-4 нед после начала заболевания и дебютирует поражением ЧН, в первую очередь бульбарной группы, возможно также вовлечение в процесс глазодвигательных, лицевого и зрительного нервов. Позже развивается сенсомоторная невропатия в конечностях с поражением дистальных и проксимальных мышц. В тяжелых случаях теряется способность к самостоятельному передвижению, возникает слабость дыхательной мускулатуры, что может обусловить необходимость проведения ИВЛ.

### ВИЧ-ассоциированные невропатии

При ВИЧ-инфекции возможны различные варианты поражения периферических нервов. Заболевание может протекать по типу дистальной симметричной полиневропатии, характеризующейся парестезиями, дизестезиями, чувством онемения в стопах, постепенно распространяющимся на руки. У ВИЧ-инфицированных чаще, чем в общей популяции, развиваются СГБ и ХВДП. В ряде случаев развиваются множественные мононевропатии.

## Диагностика

### Анамнез

При выявлении медленно прогрессирующей сенсомоторной полиневропатии, дебютировавшей с перонеальной группы мышц, необходимо уточнить наследственный анамнез, особенно наличие у родственников утомляемости и слабости мышц ног, изменений походки, деформаций стоп (высокий подъем).

При развитии симметричной слабости разгибателей кисти необходимо исключить интоксикацию свинцом. Как правило, токсические полиневропатии характеризуются, помимо неврологических симптомов, общей слабостью, повышенной утомляемостью, иногда абдоминальными жалобами. Необходимо также выяснить, какие препараты принимает пациент, для исключения лекарственной полиневропатии.

Для ХВДП характерно относительно медленное развитие заболевания (в течение нескольких месяцев), при этом типично чередование обострений и временных улучшений. В отличие от СГБ, связь с перенесенной вирусной инфекцией выявляют редко (20%). В 16% случаев наблюдают острое развитие симптомов, напоминающее СГБ. В этом случае диагноз ХВДП устанавливают при динамическом наблюдении (возникновение обострения через 3-4 мес после начала заболевания позволяет установить верный диагноз).

Медленно прогрессирующее развитие асимметричной слабости мышц позволяет заподозрить мультифокальную моторную невропатию.

Для диабетической полиневропатии характерна медленно прогрессирующая гипестезия нижних конечностей в сочетании с чувством жжения и другими болевыми проявлениями в стопах.

Уремическая полиневропатия обычно возникает на фоне хронического заболевания почек, сопровождающегося почечной недостаточностью.

При развитии сенсорно-вегетативной полиневропатии, характеризующейся жжением, дизестезиями, на фоне резкого уменьшения массы тела необходимо исключить амилоидную полиневропатию.
Развитие мононевропатии с выраженным болевым синдромом у больного с признаками системного процесса (поражение легких, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, общая слабость, похудание, лихорадка) характерно для системных васкулитов и коллагенозов.

Дифтерийная полиневропатия развивается через 2-4 нед после дифтерийного фарингита. Через 8-12 нед происходит генерализация процесса с поражением мышц конечностей, затем состояние больных быстро улучшается, и через несколько недель или месяцев наступает полное (иногда неполное) восстановление функции нервов.

## Физикальное обследование

Для наследственных полиневропатий характерны преобладание слабости разгибателей мышц стоп, степпаж, отсутствие ахилловых сухожильных рефлексов. В ряде случаев отмечают высокие своды стоп либо их деформацию по типу «конской». В более поздней стадии отсутствуют коленные и карпорадиальные сухожильные рефлексы, развиваются атрофии мышц стоп, голеней. Через 15-20 лет после начала заболевания развиваются слабость и атрофии мышц кистей с формированием «когтистой лапы».

Мышечная слабость при ХВДП, так же как и при СГБ, чаще более выражена в нижних конечностях, при этом выявляют относительно симметричное поражение как проксимальных, так и дистальных мышц. При длительном течении заболевания могут постепенно развиваться мышечные атрофии. Сенсорные нарушения чаще всего

преобладают в дистальных отделах нижних конечностей, причем возможно поражение как тонких (снижение болевой и температурной чувствительности), так и толстых волокон (нарушение вибрационной и суставно-мышеч-ной чувствительности). Болевой синдром при ХВДП наблюдают реже, чем при СГБ (20%). Сухожильные рефлексы отсутствуют у 90% больных. Возможны слабость лицевых мышц, легкие бульбарные нарушения, однако выраженные нарушения глотания и речи и поражение дыхательной мускулатуры для ХВДП нехарактерны.
Поражение мышц, соответствующее иннервации отдельных нервов, без сенсорных нарушений характерно для множественной моторной невропатии. В большинстве случаев преобладает поражение верхних конечностей. Сенсомоторные расстройства, соответствующие области нервов конечностей, с выраженным болевым синдромом характерны для васкулитов. Чаще страдают нижние конечности.

Сенсорные полиневропатии характеризуются дистальным распределением гипестезий (по типу «носков» и «перчаток»). В начальных стадиях заболевания возможна гиперестезия. Дистальные сухожильные рефлексы, как правило, выпадают рано.

Сенсомоторные аксональные невропатии (большинство токсических и метаболических) характеризуются дистальными гипестезиями и дистальной мышечной слабостью.

При вегетативных полиневропатиях возможны как явления выпадения, так и раздражение вегетативных нервных волокон. Для вибрационной полиневропатии типичны гипергидроз, нарушения сосудистого тонуса кистей (симптомы раздражения), для диабетической полиневропатии, напротив, сухость кожных покровов, трофические нарушения, вегетативная дисфункция внутренних органов - снижение вариабельности сердечного ритма, расстройства ЖКТ (симптомы выпадения).

## Лабораторные исследования

**Исследование антител к ганглиозидам.** Исследование антител к $GM_1$-ганглиозидам рекомендуют проводить у больных с моторными невропатиями. Высокие титры (более 1:6400) специфичны для моторной мультифокальной невропатии. Низкие титры (1:400-1:800) возможны при ХВДП, СГБ и других аутоиммунных невропатиях, а также при БАС. Следует помнить, что повышенный титр антител к $GM_1$-ганглиозидам выявляют у 5% здоровых людей, особенно пожилого возраста. Повышение титра антител к ганглиозиду $GD_{1b}$ выявляют при сенсорных невропатиях (сенсорная хроническая полиневропатия, СГБ и иногда ХВДП). Повышение титра антител к гангли-озиду $GQ_{1b}$типично для полиневропатий с офтальмопарезом (при синдроме Миллера-Фишера их выявляют в 90% случаев).

**Антитела к ассоциированному с миелином гликопротеину** (анти-MAG антитела) выявляют у 50% больных с пара-протеинемической полиневропатией (при

моноклональных IgM-гаммапатиях) и в ряде случаев при других аутоиммунных полиневропатиях.

**Концентрация витамина $B_{12}$ в крови.** При витамин $B_{12}$-дефицитной полиневропатии возможно снижение концентрации витамина $B_{12}$ в крови (ниже 0,2 нг/мг), однако в ряде случаев она может быть нормальной, поэтому данное исследование применяют редко.

**Общий анализ крови.** При системных заболеваниях отмечают повышение СОЭ и лейкоцитоз, при витамин $B_{12}$-дефицитной полиневропатии - гиперхромную анемию.

**Анализ крови, мочи на содержание тяжелых металлов** проводят при подозрении на полиневропатии, связанные с интоксикацией свинцом, алюминием, ртутью и др.

**Исследования мочи.** При подозрении на порфирию проводят простой тест - банку с мочой больного выставляют на солнечный свет. При порфирии происходит окрашивание мочи в красный (розовый) цвет. При положительной пробе подтвердить диагноз можно с помощью пробы Уотсона-Шварца.

**Исследования ликвора.** Содержание белка в ликворе повышается при СГБ, ХВДП, парапротеинемических полиневропатиях. Также типична белково-клеточная диссоциация (не более 10 мононуклеарных лейкоцитов/мкл). При моторной мультифокальной невропатии возможно незначительное повышение концентрации белка. При дифтерийной полиневропатии часто выявляют лимфоцитарный плеоцитоз с повышенным содержанием белка. Для ВИЧ-ассоциированных полиневропатий характерны легкий мононуклеарный плеоцитоз (свыше 10 клеток в 1 мкл), повышенное содержание белка.

**ДНК-диагностика.** Возможно проведение молекулярно-генетического анализа на все основные формы НМСН 1-го, 2А, 4А, 4В типов.

## Инструментальные исследования

Стимуляционная электромиография

Исследование проводящей функции моторных и сенсорных волокон позволяет подтвердить диагноз полиневропатии, определить ее характер (аксональный, демиелинизирующий), выявить блоки проведения по нервам.

• Объем исследования определяют исходя из клинической картины. При нарушении двигательных функций необходимо исследование моторных нервов нижних и верхних конечностей для оценки симметричности и распространенности процесса. Наиболее часто исследуют малоберцовый, большеберцовый, срединный и локтевой нервы. При наличии сенсорных нарушений целесообразно исследование икроножного, срединного, локтевого нервов. Для диагностики полиневропатии необходимо

обследование не менее 3-4 нервов. При подозрении на множественную мононевропатию проводят исследование клинически пораженных и интактных нервов, а также выявление блоков проведения методом «инчинга» - пошагового исследования нерва. Для постановки диагноза моторной мультифокальной невропатии необходимо выявление парциальных блоков проведения вне мест типичного сдавления не менее чем по двум нервам.

• При выявлении системного поражения периферических нервов необходимо уточнить тип патологического процесса (аксональный или демиелинизирующий).

= Основные критерии аксонального процесса:

- снижение амплитуды М-ответа;

- нормальная или незначительно сниженная скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов;

- наличие блоков, проводящих возбуждение;

- увеличение амплитуды F-волн, появление крупных F-волн с амплитудой, превышающей 5% амплитуды М-ответа.

= Основные критерии демиелинизующего процесса:

- снижение скорости проведения возбуждения по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов (на руках менее 50 м/с, на ногах менее 40 м/с);
- увеличение длительности и полифазия М-ответа;

- увеличение резидуальной латентности (более 2,53 м/с);

- наличие блоков проведения возбуждения;

- расширение диапазона латентности F-волн.

## Игольчатая электромиография

Цель игольчатой ЭМГ при полиневропатии - выявить признаки текущего денервационно-реиннервационного процесса. Исследуют чаще всего дистальные мышцы верхних и нижних конечностей (например, переднюю большеберцовую мышцу, общий разгибатель пальцев), а при необходимости и проксимальные мышцы (например, четырехглавую мышцу бедра).

Необходимо помнить, что первые признаки денервацион-ного процесса появляются не ранее чем через 2-3 нед после начала заболевания, а признаки реиннервационного процесса - не ранее чем через 4-6 нед. Поэтому в ранних стадиях СГБ игольчатая ЭМГ не выявляет патологических изменений. В то же время проведение ее оправданно, так как выявление скрыто текущего денервационно-реиннервационного процесса помогает в дифференциальной диагностике ХВДП и СГБ в спорных случаях.

## Биопсия нерва

Биопсию нервов (чаще икроножного) при диагностике полиневропатий проводят редко. Исследование оправдано при подозрении на амилоидную полиневропатию (выявление отложений амилоида), васкулиты (некроз стенок сосудов, питающих нерв).

## Дифференциальная диагностика

## Наследственные полиневропатии

Для болезни Шарко-Мари-Тута характерна медленно прогрессирующая слабость перонеальных мышц с выпадением ахилловых сухожильных рефлексов. При раннем начале заболевания (в 10-20 лет) заподозрить наследственный генез несложно: выявление при стимуляционной ЭМГ резко повышенного порога вызванных М-ответов, выраженного снижения скорости проведения по нервам (менее 38 м/с по срединному нерву), вероятнее всего, связано с НМСН типа 1. Диагноз подтверждают с помощью молекулярно-генетических методов. При выявлении преимущественно аксональных изменений (скорость проведения по срединному нерву более 45 м/с) целесообразно провести генетический анализ на НМСН типа 2. Выявление выраженного снижения скорости проведения по нервам (менее 10 м/с) в сочетании с выраженной задержкой моторного развития характерно для НМСН типа 3 (синдром Дежерина-Сотта), для которой также характерно утолщение нервных стволов. Сочетание столь же выраженного снижения скорости проведения по нервам с нейросенсорной тугоухостью, ихтиозом, пигментной дегенерацией сетчатки, катарактой может быть связано с болезнью Рефсума (НМСН IV типа).

При аксональном типе болезни Шарко-Мари-Тута исследование проводящей функции нервов выявляет снижение амплитуд М-ответов при практически сохранной скорости распространения возбуждения (СРВ); игольчатая ЭМГ выявляет денервационно-реиннервационный синдром, часто сочетающийся с потенциалами фасцикуляций, что в ряде случаев приводит к ошибочной трактовке патологии как спинальной мышечной атрофии. В отличие от спинальной мышечной атрофии, болезнь Шарко-Мари-Тута характеризуется дистальным распределением мышечной слабости и атрофий. Дополнительным критерием может быть выявление сенсорных нарушений (клинически или при ЭМГ). При спинальной амиотрофии Кеннеди также выявляют нарушение проводящей функции сенсорных нервов, но ее можно отличить по другим признакам: бульбарным нарушениям, гинекомастии и др. Решающее значение играет генетический анализ.

При подозрении на наследственную полиневропатию и отсутствии четкого семейного анамнеза обследование родственников больных помогает выявить субклинически протекающие формы НМСН. Активных жалоб многие из них не предъявляют, однако при расспросе указывают, что им трудно подобрать обувь из-за высокого свода стопы,

ноги утомляются к вечеру. Ахилловы рефлексы часто отсутствуют или снижены, однако сила мышц, в том числе и перонеальной группы, может быть достаточной. Исследование СРВ часто выявляет демиелини-зирующие изменения при отсутствии аксональных, СРВ при этом может быть снижена весьма значительно. При игольчатой ЭМГ обычно выявляются признаки реиннервации различной степени без выраженной денервации, т.е. реиннервационный процесс полностью компенсирует незначительно выраженную денервацию мышечных волокон, что приводит к длительному субклиническому течению болезни.

## Порфирийная полиневропатия

Порфирийная полиневропатия может имитировать полимиозит. Дифференциальную диагностику проводят на основании результатов игольчатой ЭМГ, выявляющей при полимиозите первично-мышечный тип изменений. При полимиозите наблюдают резкое повышение активности КФК (креатинфосфоки-наза) в крови. От СГБ порфирийная полиневропатия отличается наличием абдоминальных расстройств, поражением ЦНС (бессонница, депрессия, спутанность сознания,конгитивные нарушения), а также частой сохранностью ахилловых рефлексов. В некоторых случаях порфирийная полиневропатия может напоминать свинцовую интоксикацию (общая слабость, абдоминальные симптомы и преобладание слабости в мышцах рук). Ботулизм исключают по данными анамнеза и с помощью исследования нервно-мышечной передачи.

## Аутоиммунные полиневропатии

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Сочетание дистальной и проксимальной мышечной слабости с дистальными гипестезиями, развившимися в течение 2-4 мес, позволяет заподозрить ХВДП. Характерно наличие эпизодов спонтанных ремиссий и обострений. При стимуляционной ЭМГ выявляют аксонально-демиелинизирующие сенсомоторные изменения. Выявление умеренного повышения антител к ган-глиозидам $GV_1$, $GV_2$, повышенного содержания белка в ликворе позволяет подтвердить иммунный характер полиневропатии. При быстром развитии полиневропатии и тяжелом ее течении необходимо исключить СГБ. Выраженное укрупнение параметров потенциалов двигательной единицы (ПДЕ) при исследовании с помощью игольчатого электрода позволяет заподозрить более длительное течение заболевания, чем указывает больной.

Парапротеинемическая полиневропатия

Преобладание сенсорных нарушений, прогредиентное течение без ремиссий, демиелинизирующие изменения при ЭМГ позволяют заподозрить парапротеинемическую полиневропатию. Диагноз подтверждают выявлением

моноклональной гаммапатии при электрофорезе/иммуноэлектрофорезе плазмы крови и антител к ассоциированному с миелином гликопротеину. Кроме того, имеют значение выявление белка Бен-Джонса в моче, повышение концентрации белка и обнаружение моно-клонального IgM в ликворе.
Мультифокальная моторная мононевропатия

Развитие выраженных атрофий, асимметричной мышечной слабости, фасцикуляций и отсутствие сенсорных нарушений при мультифокальной моторной мононевропатии часто бывают причиной ошибочной диагностики заболевания мотонейрона. В дифференциальной диагностике помогает выявление блоков проведения по двум или более моторным нервам методом «инчинга» (пошаговое исследование проводящей функции нервов). Поражения при мультифокальной моторной мононевропатии укладываются в зоны иннервации отдельных нервов, а при нейрональном уровне поражения эта зависимость нарушается. Кроме того, для заболеваний мотонейрона характерно наличие выраженных потенциалов фасцикуляций, в том числе и в клинически не пораженных мышцах.

## Лечение

## Цели лечения

При наследственных полиневропатиях лечение носит симптоматический характер. При аутоиммунных полиневропатиях цель лечения заключается в достижении ремиссии; при СГБ принципиальное значение имеет поддержка витальных функций (см. ниже раздел «Синдром Гийена-Барре»). При диабетической, уремической, алкогольной и других хронических прогрессирующих полиневропатиях лечение сводится к уменьшению выраженности симптоматики (в том числе болей) и замедлению течения процесса.

## Немедикаментозное лечение

Один из важных аспектов лечения - лечебная физкультура, направленная на поддержание мышечного тонуса и предупреждение контрактур. В случае развития дыхательных нарушений при СГБ и дифтерийной полиневропатии может потребоваться проведение ИВЛ.

## Медикаментозное лечение

**Наследственные полиневропатии.** Эффективного лечения не существует. Для поддерживающей терапии используют витаминные препараты и средства нейротрофического действия, хотя их эффективность не доказана.
**Порфирийная полиневропатия.** Внутривенное введение глюкозы* (по 500 мл 5% раствора) обычно вызывает улучшение состояния. Используют также витамины группы В, обезболивающие и другие симптоматические препараты.

**Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.** Применяют плазмаферез, иммуноглобулин человеческий нормальный (внутривенно в дозе 0,4 мг/кг в сутки в течение 5 дней) или преднизолон (метилпреднизолон) (в дозе 1 мг/кг в сутки через день). Обычно эффективность плазмафереза и иммуноглобулина недостаточна, поэтому, если нет противопоказаний, лечение следует сразу начинать с глюкокор-тикоидов. Улучшение (клиническое и по данным ЭМГ) обычно отмечают через 20-30 дней; через 2 мес можно начинать постепенное снижение дозы до поддерживающей. При снижении дозы глюкокортикоидов целесообразен ЭМГ-контроль (признаком ремиссии служит регресс денервационной спонтанной активности; увеличение спонтанной активности свидетельствует о начинающемся обострении, в этом случае снижение дозы прекращают). Как правило, полностью отменить преднизолон удается в течение 9-12 мес, при необходимости - под прикрытием азатиоприна. В ряде случаев также применяют циклоспорин (по 5 мг/кг в сутки), микофенолата мофетил (по 0,25-3 г/ сут), циклофосфамид (по 1-2 мг/кг в сутки).

**Мультифокальная моторная мононевропатия, синдром Самнера-Льюиса.** Препарат выбора - иммуноглобулин человеческий нормальный (внутривенно в дозе 0,4 мг/кг в сутки в течение 5 дней). По возможности курсы терапии иммуноглобулином следует повторять каждые 1-2 мес. Глюкокортикоиды неэффективны и в некоторых случаях вызывают ухудшение. Положительного эффекта можно достичь с помощью комбинации двух сеансов плазмафереза с последующим курсом цикло-фосфамида (по 1 г/м$^2$ внутривенно ежемесячно в течение 6 мес). Отмечен также положительный эффект ритуксимаба в дозе 375 мг/м$^2$ 1 раз в неделю в течение 4 нед.

**Диабетическая полиневропатия.** Основной метод лечения - поддержание гликемии на нормальном уровне. Для купирования болевого синдрома применяют трициклические антидепрессанты, а также прегабалин, габапентин, ламотрид-жин, карбамазепин. Широко применяют препараты тиоктовой кислоты (внутривенно капельно по 600 мг/сут 10-15 дней, далее перорально по 600 мг/сут в течение 1-2 мес), витамины группы В (бенфотиамин).

## Способ применения препарата Берлитион®

Суточная доза при инфузионном введении препарата Берлитион® составляет 300-600 мг. 12-24 мл раствора разводят в 250 мл физиологического 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно, медленно, в течение не менее 30 мин. Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света. Курс лечения составляет 2-4 нед.

Дальнейшее лечение продолжают путем назначения препарата Берлитион® внутрь в таблетках в суточной дозе 600 мг (2 таблетки 1 раз в день). Таблетки принимают натощак, за 30 мин до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом. Возможен длительный прием препарата Берлитион® внутрь.

* Рег. удостоверение: ЛП-001615 от 28.03.2012.

*Печатается на правах рекламы.*

**Уремическая полиневропатия.** Регресс симптомов в ранней стадии наступает при коррекции уровня уремических токсинов в крови (диализ, пересадка почки). Из лекарственных средств используются витамины группы В, при выраженном болевом синдроме - трициклические антидепрессанты, прегабалин.
**Токсическая полиневропатия.** Основной терапевтический подход - прекращение контакта с токсичным веществом. При дозозависимых лекарственных полиневропатиях (например, вызванных амиодароном) необходимо скорректировать дозу соответствующего лекарственного препарата. Целесообразно использование витаминов группы В, антиоксидантов.

**Дифтерийная полиневропатия.** При установлении диагноза дифтерии введение антитоксической сыворотки уменьшает вероятность полиневропатии. При развитии полиневропатии введение сыворотки уже малоэффективно, но допустимо. Лечение в основном симптоматическое.

## Хирургическое лечение

При наследственных полиневропатиях в ряде случаев необходимы оперативные вмешательства в связи с развитием контрактур и деформаций стоп. Впрочем, необходимо помнить, что длительная обездвиженность после операции может негативно повлиять на двигательные функции.

## Прогноз

При ХВДП прогноз для жизни благоприятный, летальные исходы крайне редки, однако и выздоровление наступает редко. Большинство пациентов (90%) на фоне

иммуносупрессивной терапии достигают полной либо неполной ремиссии, однако заболевание склонно к обострениям, применение иммуносупрессивной терапии может быть значительно ограничено ее осложнениями. В целом прогноз лучше при ремиттирующем, хуже - при прогредиентном течении.

При мультифокальной моторной мононевропатии положительный эффект при лечении иммуноглобулином наблюдают у 70-80% больных.

При наследственных полиневропатиях улучшения состояния добиться, как правило, не удается, течение медленно прогрессирующее, но в целом больные адаптируются к своему состоянию и практически во всех случаях могут самостоятельно передвигаться и обслуживать себя до самых поздних стадий заболевания.

Дифтерийная полиневропатия чаще всего заканчивается полным или почти полным восстановлением функции нервов в течение 6-12 мес после начала заболевания, однако при тяжелом течении в некоторых случаях остается тяжелый двигательный дефект, вплоть до потери способности к самостоятельному передвижению.
Прогноз токсических полиневропатий при условии прекращения интоксикации в целом благоприятный, чаще всего происходит полное восстановление функции нервов.

При диабетической полиневропатии, если тщательно контролировать гликемию и своевременно начать лечение, прогноз благоприятный, хотя течение заболевания медленно прогрессирующее. В поздних стадиях выраженный болевой синдром может значительно ухудшать качество жизни.

При уремической полиневропатии прогноз целиком зависит от выраженности хронической почечной недостаточности; своевременно начатый диализ или пересадка почки приводят к полному либо почти полному регрессу полиневропатии.

## синдром гийена-барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ) - острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия аутоиммунной этиологии, характеризующаяся периферическими параличами и в большинстве случаев белково-клеточной диссоциацией в ликворе.

**МКБ-10:** G61.0. Синдром Гийена-Барре.

### Классификация

В настоящее время в рамках СГБ выделяют четыре основных клинических варианта.

• Острая воспалительная демиелинизирующая полирадику-лоневропатия - наиболее частая (85-90%), классическая форма СГБ.

• Аксональные формы СГБ наблюдают значительно реже (10-15%). Острая моторная аксональная невропатия характеризуется изолированным поражением двигательных волокон, наиболее распространена в странах Азии (Китай) и Южной Америки. При острой моторно-сенсор-ной аксональной невропатии поражаются как двигательные, так и чувствительные волокна, эта форма ассоциируется с затяжным течением и неблагоприятным прогнозом.

• Синдром Миллера-Фишера (не более 3% случаев) характеризуется офтальмоплегией, мозжечковой атаксией и арефлексией при обычно слабовыраженных парезах.

Помимо основных, в последнее время также выделяют еще несколько атипичных форм заболевания - острую пандизавто-номию, острую сенсорную невропатию и острую краниальную полиневропатию, наблюдающихся весьма редко.

## Эпидемиология

Заболеваемость составляет от 0,4 до 4 случаев на 100 000 населения в год. СГБ наблюдается в любых возрастных группах, однако чаще у людей 30-50 лет, с равной частотой у мужчин и женщин. Расовые, географические и сезонные различия заболеваемости для СГБ в целом нехарактерны, возможное исключение составляют случаи острой моторной аксональной невропатии, которые наиболее распространены в Китае и обычно ассоциируются с кишечной инфекцией, обусловленной *Campylobacter jejuni,* и поэтому несколько чаще возникают в летнее время.

## Диагностика

## Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие аспекты.

• Наличие провоцирующих факторов. Приблизительно в 80% случаев развитию СГБ за 1-3 нед предшествуют те или иные заболевания или состояния.

= Инфекции ЖКТ, верхних дыхательных путей или другой локализации. С наибольшим постоянством выявляют ассоциацию с кишечной инфекцией, вызванной *Campylobacter jejuni.* У пациентов, перенесших кампи-лобактериоз, риск развития СГБ в течение 2 мес после заболевания приблизительно в 100 раз выше, чем в общей популяции. СГБ также может развиться после инфекций, вызванных герпес-вирусами (цитомегало-вирусом, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом *Varicella-zoster), Haemophilus influenzae,* микоплазмами, вирусами кори, паротита, Лайм-боррелиоза и пр. Кроме того, СГБ может развиться при ВИЧ-инфекции.

= Вакцинация (антирабическая, противостолбнячная, против гриппа и пр.).

= Оперативные вмешательства или травмы любой локализации.

= Контакт с токсичными субстанциями.

= Иногда СГБ развивается на фоне аутоиммунных (системная красная волчанка) и опухолевых (лимфогранулематоз и другие лимфомы) заболеваний.

• Первые симптомы заболевания, порядок их появления и динамика. В типичных случаях СГБ начинается с мышечной слабости и/или сенсорных расстройств (чувство онемения, парестезии) в нижних конечностях, которые через несколько часов или суток распространяются на верхние конечности. Иногда парезы и нарушения чувствительности одновременно появляются в руках и ногах. Реже заболевание дебютирует болями в мышцах конечностей или в пояснично-крестцовой области. В редких случаях первым проявлением становятся поражения ЧН (нарушения глотания и фонации, глазодвигательные расстройства). Общие симптомы, в частности лихорадка, для СГБ нехарактерны.
Неврологическое обследование направлено на выявление и оценку выраженности основных симптомов СГБ - двигательных, чувствительных и вегетативных расстройств.

• Степень двигательных нарушений при СГБ значительно варьирует - от минимальной мышечной слабости до тетраплегии. Парезы обычно симметричные и больше выражены в нижних конечностях. Иногда возможно незначительное преобладание мышечной слабости с одной стороны. Характерны гипотония и отсутствие или существенное снижение сухожильных рефлексов. Чтобы объективизировать степень двигательных нарушений, целесообразно использовать североамериканскую шкалу тяжести двигательного дефицита (табл. 12.1), что также важно при определении показаний к проведению специфической терапии.

• У трети больных развивается дыхательная недостаточность.

**Таблица 12.1.** Североамериканская шкала тяжести двигательного дефицита

| Степень | Признак |
|---|---|
| 0 | Норма |
| I | Минимальные двигательные расстройства |
| II | Способность проходить 5 м без поддержки (опоры) |
| III | Способность проходить 5 м с поддержкой (опорой) |
| IV | Невозможность проходить 5 м с поддержкой или опорой (прикованность к постели или инвалидной коляске) |
| V | Необходимость проведения ИВЛ |

• В большинстве случаев имеются расстройства поверхностной чувствительности в виде легкой или умеренной гипоили гиперестезии по полиневритическому типу (по типу «носков» и «перчаток»). Часто отмечают боли в бедрах, поясничной и ягодичной областях. Они могут быть как ноцицептивными (мышечными), так и невропатическими (обусловленными поражением сенсорных нервов). Расстройства глубокой чувствительности (особенно вибрационной и мышечно-суставного чувства), бывающие очень грубыми (вплоть до полной утраты), выявляют приблизительно у половины больных.

• Поражения ЧН наблюдают у большинства больных. Возможно вовлечение в процесс любых ЧН (за исключением I и II пар), но с наибольшим постоянством наблюдают поражение VII, IX и X пар, что проявляется парезом мимических мышц и бульбарными нарушениями.

• Вегетативные расстройства наблюдаются более чем у половины больных и могут быть представлены следующими нарушениями.
= Транзиторная или стойкая артериальная гипертензия либо реже артериальная гипотензия.

= Сердечные аритмии, чаще всего синусовая тахикардия.

= Расстройство потоотделения [локальный (ладоней, стоп, лица) или общий гипергидроз].

= Нарушения функций ЖКТ (запор, диарея, в редких случаях кишечная непроходимость).

= Нарушения функций тазовых органов (обычно задержка мочи) возникают редко, они обычно слабовыраженные и транзиторные.

• При синдроме Миллера-Фишера в клинической картине доминирует атаксия, которая обычно имеет черты мозжечковой, в редких случаях - смешанной (мозжечково-

сенситивной), и частичная или тотальная офтальмоплегия, возможно также поражение других ЧН (VII, IX, X). Парезы обычно слабовыраженные, в четверти случаев присутствуют расстройства чувствительности.

Диагностические критерии СГБ (ВОЗ, 1993) представлены в табл. 12.2.

**Таблица 12.2.** Диагностические критерии синдрома Гийена-Барре

| |
|---|
| **Признаки, необходимые для постановки диагноза** |
| A. Прогрессирующая мышечная слабость более чем в одной конечности<br><br>B. Арефлексия (отсутствие сухожильных рефлексов) |
| **Признаки, поддерживающие диагноз** |
| A. Клинические признаки (перечислены в порядке значимости)<br><br>1. Прогрессирование: мышечная слабость развивается быстро, но прекращает прогрессировать в течение 4 нед после начала заболевания<br><br>2. Относительная симметричность: симметричность редко бывает абсолютной, но при поражении одной конечности противоположная также поражается (комментарий: пациенты часто сообщают об асимметричности симптоматики в начале заболевания, однако к моменту объективного обследования поражения, как правило, симметричные)<br><br>3. Субъективные и объективные симптомы нарушения чувствительности<br><br>4. Поражение ЧН: парез мимических мышц<br><br>5. Восстановление: обычно начинается через 2-4 нед после того, как прекращает прогрессировать заболевание, но иногда может задерживаться на несколько месяцев. У большинства пациентов наблюдают полное восстановление функций<br><br>6. Вегетативные нарушения: тахикардия и другие аритмии, постуральная артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, вазомоторные расстройства |

| |
|---|
| 7. Отсутствие лихорадки в дебюте заболевания (в некоторых случаях лихорадка в дебюте заболевания возможна вследствие интеркуррентных заболеваний или других причин; наличие лихорадки не исключает СГБ, но повышает вероятность наличия другого заболевания, в частности полиомиелита) |
| B. Варианты<br>1. Выраженные расстройства чувствительности с болями<br>2. Прогрессирование более 4 нед. Иногда возможно прогрессирование заболевания в течение многих недель или наличие небольших рецидивов<br>3. Прекращение прогрессирования без последующего восстановления или сохранение выраженной стойкой резидуальной симптоматики<br>4. Функции сфинктеров: обычно сфинктеры не поражаются, но в некоторых случаях возможны нарушения мочеиспускания<br>5. Поражение ЦНС: при СГБ поражается периферическая нервная система, достоверных доказательств возможности поражения ЦНС нет. У некоторых пациентов бывают грубая атаксия мозжечкового характера, патологические стопные знаки разгибательного типа, дизартрия или нечеткий уровень сенсорных нарушений (подразумевающий проводниковый тип нарушений), однако они не исключают диагноза СГБ, если имеются другие типичные симптомы |
| C. Изменения ликвора, подтверждающие диагноз<br>1. Белок: через 1 нед после начала заболевания концентрация белка в ликворе становится повышенной (в течение 1-й недели она может быть нормальной)<br>2. Цитоз: содержание мононуклеарных лейкоцитов в ликворе до 10 в 1 мкл (при содержании лейкоцитов 20 в 1 мкл и более необходимо тщательное обследование. Если их содержание более 50 в 1 мкл, диагноз СГБ отвергают; исключение составляют пациенты с ВИЧ-инфекцией и Лайм-боррелиозом) |

*Окончание табл. 12.2*

| **Признаки, вызывающие сомнения в диагнозе** |
|---|
| 1. Выраженная стойкая асимметрия парезов<br>2. Стойкие тазовые нарушения<br>3. Наличие тазовых нарушений в дебюте заболевания<br>4. Содержание мононуклеарных лейкоцитов в ликворе более 50 в 1 мкл<br>5. Наличие в ликворе полиморфноядерных лейкоцитов<br>6. Четкий уровень расстройств чувствительности |
| **Признаки, исключающие диагноз** |
| 1. Злоупотребление в настоящее время летучими органическими растворителями (токсикомания)<br>2. Нарушения обмена порфиринов, подразумевающие диагноз острой перемежающейся порфирии (повышенная экскреция с мочой порфобилиногена или аминолевулиновой кислоты)<br>3. Недавно перенесенная дифтерия<br>4. Наличие симптомов невропатии вследствие интоксикации свинцом (парез мышц верхней конечности, иногда асимметричный, с выраженной слабостью разгибателей кисти) или доказательства интоксикации свинцом<br>5. Наличие исключительно сенсорных нарушений*<br>6. Достоверный диагноз другого заболевания, проявляющегося схожей с СГБ симптоматикой (полиомиелит, ботулизм, токсическая полиневропатия) |

* В последнее время некоторые авторы в качестве казуистически редкой атипичной формы СГБ рассматривают острую сенсорную невропатию, проявляющуюся исключительно чувствительными нарушениями.

## Лабораторные и инструментальные исследования

- Общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи).

• Биохимический анализ крови: концентрация электролитов сыворотки, газовый состав артериальной крови. При планировании специфической терапии иммуноглобулинами класса G необходимо определение фракций Ig в крови. Низкая концентрация IgA обычно связана с его наследственным дефицитом, в таких случаях высок риск развития анафилактического шока (терапия иммуноглобулином противопоказана).

• Исследования ликвора (цитоз, концентрация белка).

• Серологические исследования при подозрении на этиологическую роль тех или иных инфекций (маркёры ВИЧ, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, *Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni* и т.д.). При подозрении на полиомиелит необходимы вирусологические и серологические (титр антител в парных сыворотках) исследования.
• ЭМГ, результаты которой имеют принципиальное значение для подтверждения диагноза и определения формы СГБ (табл. 12.3). Следует учитывать, что результаты ЭМГ могут быть нормальными в течение первой недели заболевания.

• Методы нейровизулизации (МРТ) не позволяют подтвердить диагноз СГБ, но могут быть необходимы для дифференциальной диагностики с патологией ЦНС (острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалиты, миелиты).

**Таблица 12.3.** Нейрофизиологические критерии классификации синдрома Гийена-Барре

| |
|---|
| Норма (все приведенные ниже признаки должны присутствовать во всех исследованных нервах)<br>1. Дистальная моторная латентность ≤100% верхней границы нормы<br>2. Сохранность F-волны и ее латентность ≤100% верхней границы нормы<br>3. СРВ ≥100% нижней границы нормы<br>4. Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке ≥100% нижней границы нормы<br>5. Амплитуда М-ответа при стимуляции в проксимальной точке ≥100% нижней границы нормы<br>6. Отношение «амплитуда М-ответа при стимуляции в проксимальной точке/ амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке» >0,5 |
| Первично демиелинизирующее поражение (необходимо наличие по меньшей мере одного из признаков по крайней мере в двух исследованных нервах либо наличие двух признаков в одном нерве, если все остальные нервы невозбудимы и амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке ≥10% нижней границы нормы)<br>1. СРВ <90% нижней границы нормы (<85%, если амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <50% нижней границы нормы)<br>2. Дистальная моторная латентность >110% верхней границы нормы (>120%, если амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <100% нижней границы нормы)<br>3. Отношение «амплитуда М-ответа при стимуляции в проксимальной точке/ амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке» <0,5 и «амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке» ≥20% нижней границы нормы<br>4. Латентность F-волны ≥120% верхней границы нормы |
| Первично-аксональное поражение<br>Отсутствие всех перечисленных выше признаков демиелинизации во всех исследованных нервах (допустимо наличие одного из них в одном из нервов, если амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <10% нижней границы нормы) и амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <80% нижней границы нормы по крайнем мере в двух нервах |

| |
|---|
| Невозбудимость нервов*<br>М-ответ при стимуляции в дистальной точке не удается вызвать ни в одном из нервов (или удается вызвать только в одном нерве при его амплитуде <10% нижней границы нормы) |
| Неопределенное поражение<br>Не соответствует критериям ни одной из перечисленных выше форм |

* Эта форма может включать случаи первичной тяжелой аксонопатии, тяжелой дистальной демиелинизации с блоком проведения и вторичной валлеровской дегенерацией после демиелинизации; нейрофизиологиче-ски их различить невозможно.

• ЭКГ.

• Мониторинг функции внешнего дыхания [определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ)] для своевременного выявления показаний к переводу пациента на иВл.

• В тяжелых случаях (особенно при быстром прогрессиро-вании заболевания, бульбарных нарушениях, выраженных вегетативных расстройствах), а также при проведении ИВЛ необходим мониторинг основных витальных показателей (в условиях отделения интенсивной терапии): АД, ЭКГ, пульсовой оксиметрии, функции внешнего дыхания и др. (в зависимости от конкретной клинической ситуации и проводимой терапии).

## Показания к консультации других специалистов

• Лечение пациентов с тяжелыми формами СГБ проводят совместно с врачом отделения реанимации и интенсивной терапии.

• При выраженных сердечно-сосудистых нарушениях (стойкая выраженная артериальная гипертензия, аритмии) может потребоваться консультация кардиолога.

## Дифференциальная диагностика

СГБ необходимо дифференцировать от других заболеваний, проявляющихся острыми периферическими парезами, прежде всего от полиомиелита (особенно у детей раннего возраста) и других полиневропатий (дифтерийная, при порфирии). Кроме того, сходную клиническую картину могут иметь поражения спинного мозга и ствола головного мозга (поперечный миелит, инсульт в вертебробазилярной системе) и заболевания с нарушением нервно-мышечной передачи (миастения, ботулизм).

• При дифференциальной диагностике с полиомиелитом следует учитывать данные эпидемиологического анамнеза, наличие в дебюте заболевания лихорадки, симптомов со стороны ЖКТ, асимметричность поражения, отсутствие объективных расстройств чувствительности, высокий цитоз в ликворе. Диагноз полиомиелита подтверждают с помощью вирусологического или серологического исследования.

• Полиневропатия при острой перемежающейся порфирии может напоминать СГБ, но, как правило, сопровождается разнообразной психопатологической симптоматикой

(бред, галлюцинации и пр.) и выраженными абдоминальными болями. Диагноз подтверждают, выявляя повышенную концентрацию порфобилиногена в моче.

• Для поперечного миелита характерны ранние и стойкие нарушения функций тазовых органов, наличие уровня чувствительных расстройств, отсутствие поражения ЧН.

• Симптоматика, напоминающая таковую при СГБ, возможна при обширных инфарктах ствола головного мозга с развитием тетрапареза, который в острый период имеет черты периферического. Однако для таких случаев характерны острое развитие (обычно в течение нескольких минут) и в большинстве случаев угнетение сознания (кома), чего не наблюдают при СГБ. Окончательно диагноз подтверждают с помощью МРТ.

• Миастения отличается от СГБ вариабельностью симптоматики, отсутствием чувствительных расстройств, характерными изменениями сухожильных рефлексов. Диагноз подтверждают с помощью ЭМГ (выявление феномена декремента) и фармакологических проб.

• Для ботулизма, помимо соответствующих эпидемиологических данных, характерны нисходящий тип распространения парезов, сохранность в части случаев сухожильных рефлексов, отсутствие чувствительных расстройств и изменений в ликворе.

## Лечение

### Цели лечения

Поддержание жизненно важных функций, купирование аутоиммунного процесса с помощью специфической терапии, профилактика осложнений.

### Показания к госпитализации

Все больные с СГБ подлежат госпитализации в стационар с отделением реанимации и интенсивной терапии.

### Немедикаментозные методы лечения

Приблизительно в 30% случаев СГБ развивается тяжелая дыхательная недостаточность (вследствие пареза диафрагмы и дыхательных мышц), обусловливающая необходимость ИВЛ. Показания к интубации с проведением дальнейшей ИВЛ - снижение ЖЕЛ до 15-20 мл/кг, $P_aO_2$ <60 мм рт.ст. или $S_aO_2$ <95% при дополнительной ингаляции кислорода, $P_aCO_2$ >50 мм рт.ст. Продолжительность ИВЛ (от нескольких дней до месяцев) определяют в индивидуальном порядке, ориентируясь на ЖЕЛ, восстановление глотания, кашлевого рефлекса и общую динамику заболевания. Отключают больного от аппарата ИВЛ постепенно, через стадию перемежающейся принудительной вентиляции.

В тяжелых случаях с выраженными парезами принципиальное значение для предупреждения осложнений, связанных с длительной обездвиженностью больного (пролежни, инфекции, тромбоэмболические осложнения и пр.), имеет правильный уход: периодическая (каждые 2 ч или чаще) смена положения пациента, уход за кожей, профилактика аспирации [санация полости рта и носа, кормление через назогастральный зонд, санация трахеи и бронхов (при проведении ИВЛ)], контроль за функциями мочевого пузыря и кишечника, пассивная гимнастика и массаж конечностей и т.п.

При стойкой брадиаритмии с угрозой развития асистолии может потребоваться установка временного водителя ритма.

## Лекарственная терапия и плазмаферез

В качестве специфической терапии СГБ, направленной на купирование аутоиммунного процесса, в настоящее время применяют пульс-терапию иммуноглобулинами класса G и плазма-ферез. Методы специфической терапии показаны при тяжелом (оценка по североамериканской шкале тяжести двигательного дефицита 4 и 5 баллов) и среднетяжелом (2-3 балла) течении заболевания. Эффективность обоих методов приблизительно одинакова, их одновременное проведение нецелесообразно. Метод лечения выбирают в индивидуальном порядке, с учетом доступности, возможных противопоказаний и пр.

• Плазмаферез - эффективный метод лечения СГБ, значительно уменьшающий выраженность парезов, продолжительность ИВЛ и улучшающий функциональный исход. Обычно проводят 4-6 операций с интервалом в 1 день; объем замещаемой плазмы за одну операцию должен быть не менее 40 мл/кг. В качестве замещающих сред используют 0,9% раствор натрия хлорида, реополиглюкин*, раствор альбумина. Плазмаферез относительно противопоказан при печеночной недостаточности, тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, нарушениях свертывания крови, наличии инфекций. Возможные осложнения - гемодинамические расстройства (падение АД), аллергические реакции, нарушения электролитного состава, геморрагические нарушения, развитие гемолиза. Все они наблюдаются довольно редко.

• Иммуноглобулин класса G вводят внутривенно в дозе 0,4 г/кг 1 раз в день в течение 5 дней. Лечение иммуноглобулином, как и плазмаферез, уменьшает продолжительность пребывания на ИВЛ и улучшает функциональный исход. Наиболее частые побочные эффекты - головные и мышечные боли, лихорадка, тошнота; их выраженность можно уменьшить, снизив скорость инфузии. Тяжелые побочные эффекты, такие как тромбоэмболия, асептический менингит, гемолиз, острая почечная недостаточность и пр., наблюдают крайне редко. Иммуноглобулин человеческий

нормальный противопоказан при врожденном дефиците IgA и наличии в анамнезе анафилактических реакций на препараты иммуноглобулина.

### Симптоматическая терапия

• Инфузионная терапия для коррекции нарушений кислотно-основного, водно-электролитного балансов, выраженной артериальной гипотензии.

• При стойкой выраженной артериальной гипертензии назначают антигипертензивные препараты (β-адреноблокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов).
• При выраженной тахикардии назначают β-адреноблока-торы (бисопролол), при брадикардии - атропин.

• При развитии интеркуррентных инфекций необходима антибиотикотерапия (применяют препараты широкого спектра действия, например, фторхинолоны).

• Для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии назначают низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах дважды в сутки.

• При болях ноцицептивного происхождения (мышечные, механические) рекомендуют парацетамол или НПВП, в случае невропатического характера боли препаратами выбора являются габапентин, карбамазепин, прегабалин.

### Оперативное лечение

При необходимости длительной (более 7-10 сут) ИВЛ целесообразно наложение трахеостомы. При тяжелых и длительных бульбарных нарушениях может потребоваться наложение гастростомы.

### Прогноз

Летальность при СГБ в среднем составляет 5%. Причиной смерти может быть дыхательная недостаточность, летальный исход возможен также вследствие аспирационной пневмонии, сепсиса и других инфекций, тромбоэмболии легочной артерии. У большинства пациентов (85%) наблюдают полное функциональное восстановление в течение 6-12 мес. Стойкая резиду-альная симптоматика сохраняется приблизительно в 7-15% случаев. Предикторы неблагоприятного функционального исхода - возраст старше 60 лет, быстро прогрессирующее течение заболевания, низкая амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке (подразумевающее тяжелое поражение аксонов). Частота рецидивов СГБ составляет приблизительно 3-5%.

# Глава 13. Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС) - нейродегенера-тивное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов и проявляющееся атрофиями скелетных мышц, фасцикуляциями, спастичностью, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками при отсутствии глазодвигательных и тазовых нарушений; характерно неуклонное прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу.

**МКБ-10:** G12.2. Болезнь двигательного нейрона: семейная болезнь двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз; первичный боковой склероз; прогрессирующий бульбарный паралич; прогрессирующая мышечная атрофия.

## эпидемиология

Заболеваемость спорадической формой БАС в мире в среднем составляет 0,2-2,4 случая на 100 000 населения в год, распространенность - 0,8-7,3 на 100 000 населения. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших при всех формах БАС составляет 1,5:1, после 65 лет оно выравнивается. Возраст начала болезни - 20-80 лет (чаще всего - 50-65 лет). В 90% случаев БАС является спорадическим; БАС с бульбарным дебютом выявляют в 10-28%, с шейным - в 20-44, с грудным - в 2-3,5, с диффузным - в 1-9% случаев. Прогрессирующую мышечную атрофию выявляют в 2,4-8%; первичный боковой склероз - в 2-3,7% случаев. В 10% БАС является семейным (при наличии более чем одного случая БАС в рамках одной семьи) или наследственным (единственный установленный случай в семье при наличии у пациента каузативной мутации). Приблизительно 25% случаев семейной формы БАС и 5-7% случаев спорадической формы связаны с мутациями гена медь-цинкзависимой супероксиддисмутазы. В 75% случаев семейной формы БАС генетическая причина остается неизвестной. Данные о заболеваемости и распространенности БАС в Российской Федерации отсутствуют. Согласно отдельным эпидемиологическим исследованиям, в РФ заболеваемость БАС составляет 2,5-2,9 на 100 000 населения.

## классификация

Единой классификации БАС не существует, поскольку не существует единства представлений о патогенезе заболевания. Применяют три классификации: североамериканскую, британскую и отечественную классификацию О.А. Хондкариана. По классификации Исследовательской группы по нервно-мышечным заболеваниям Всемирной федерации неврологов, БАС относят к группе болезней двигательного нейрона с неустановленными причинами.

Согласно североамериканской классификации, БАС подразделяют на спорадическую, семейную и западно-тихоокеанскую формы. К спорадической форме относят классический БАС, сопровождающийся поражением центральных и периферических

мотонейронов, которое характеризуется первичным поражением одного или нескольких уровней сегментарной иннервации, носит прогрессирующий характер и по мере прогрессирования генерализуется. Термином «прогрессирующий бульбарный паралич» в данной классификации обозначают редкое, не сопровождающееся генерализацией прогрессирующее поражение периферических мотонейронов, иннервирующих бульбарную мускулатуру. Терминами «прогрессирующая мышечная атрофия» и «первичный боковой склероз» обозначают ненаследственный синдром изолированного медленно прогрессирующего поражения периферического или центрального мотонейрона с дебютом на спинальном уровне соответственно.

В отечественной классификации, как и в североамериканской, БАС рассматривают как единую нозологическую форму с бульбарным и спинальными дебютами (формами), а прогрессирующая мышечная атрофия и первичный боковой склероз в ней отсутствуют, так как они считаются отдельными нозологическими формами.

В зависисмости от первичного уровня поражения и степени вовлечения верхних или нижних мотонейронов выделяют следующие формы: бульбарную, шейно-грудную, пояснично-крестцовую, первично-генерализованную; варианты заболевания: смешанный (классический), сегментарно-ядерный и пирамидный.

**этиология и патогенез**

В настоящее время доказано, что БАС является мультифакто-риальным заболеванием, в развитии которого играют роль как экзогенные, так и генетические факторы.

Эпидемиологические исследования последних лет убедительно доказывают значение токсических факторов у определенной группы больных БАС. Например, среди офицеров и солдат армии США - участников активных боевых действий в войне в Ираке заболеваемость в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. На роль повторных травм, высоких физических нагрузок указывает высокая заболеваемость среди спортсменов, особенно футболистов, летчиков.

В единичных случаях БАС доказана наследственная природа заболевания, при этом число генов, участвующих в инициировании патологического процесса неуклонно возрастает. Широко обсуждается и роль нейротропных вирусов (энтеровирусов, ретровирусов) в этиологии БАС. Мультифакториальная природа заболевания объясняет отсутствие в настоящее время специфической этиотропной терапии при БАС. Экзогенный или эндогенный фактор инициирует развитие целого каскада патологических реакций, приводящих к гибели мотонейрона.

К ним относятся:

• экзайтотоксичность;

• окислительный стресс;

• митохондриальная дисфункция и нарушение $Ca_{2+}$-гомеостаза;

• конформационные изменения белков и их агрегирование;

• дисбаланс протеолитической системы;

• нарушение функции белков цитоскелета и аксонального транспорта;

• дефицит нейротрофических факторов;

• активация микроглии.

## Генетика БАС

Около 10% случаев БАС являются семейными и связаны с мутациями в определенных генах. *SOD1*явился первым геном, ассоциированным с БАС (локус ALS1, MIM # 105400). Описание мутаций в гене *SOD1* при БАС сыграло большую роль в понимании патогенеза данного заболевания. Данный ген кодирует фермент Cu/Zn-супероксиддисмутазу (СОД1) - ключевой участник патогенеза БАС. СОД1 является ферментом антиоксидантной защиты, ответствен за детоксикацию супероксидных радикалов и превращение их в молекулы кислорода и перекись водорода. К настоящему времени описано свыше 160 мутаций в гене *SOD1*. Мутации в гене *SOD1*, по данным зарубежных исследователей, обусловливают около 20-30% семейных случаев и 5-7% спорадических случаев БАС.

К настоящему времени описано еще 18 генов, ассоциированных с развитием семейных (как правило, аутосомно-доминант-ных) случаев БАС (табл. 13.1). Наиболее значимыми считаются гены*VEGF* (сосудистый эндотелиальный фактор роста), *ANG* (ангиогенин), *HFE* (фактор гемохроматоза), *PON1* и *PON2* (семейство параоксоназ), *SMN1* и *SMN2* (гомологи фактора выживаемости мотонейрона), полиморфные варианты которых ассоциированы с БАС у пациентов в ряде европейских, американских и китайской популяциях.

**Таблица 13.1.** Описанные генетические локусы при БАС

| Локус | Ген | Название гена | Положение |
|---|---|---|---|
| ALS1 | *SOD1* | Медь-цинксодержащая супероксиддисмутаза | 21q22.11 |
| ALS2 | *ALS2* | Алсин | 2q33.2 |
| ALS3 | Не идентифицирован | Не идентифицирован | 18q21 |
| ALS4 | *SETX* | Сенатаксин | 9q34.13 |
| ALS5 | *SPAST* | Спастин | 2p24 |
| ALS6 | *FUS* | Связанный со злокачественной липосаркомой | 16p11.2 |
| ALS7 | Не идентифицирован | Не идентифицирован | 20p13 |
| ALS8 | *VAPB* | Везикуло-ассоциированный мембранный белок | 20q13.33 |
| ALS9 | *ANG* | Ангиогенин | 14q11.1 |
| ALS10 | *TARDBP* | TAR-ДНК-связывающий белок | 1p36.22 |
| ALS11 | *FIG4* | SAC-домен-содержащий белок | 6q21 |
| ALS12 | *OPTN* | Оптиневрин | 10p13 |
| ALS13 | *ATXN2* | Атаксин-2 | 12q23-q24.1 |
| ALS14 | *VCP* | Валозин-содержащий белок | 9p13 |
| ALS15 | *UBQLN2* | Убиквилин-2 | Xp11.21 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ALS16 | *SIGMAR1* | Неопиоидный внутриклеточный рецептор сигма-1 | 9p13 |
| ALS17 | *CHMP2B* | Хроматин-модифицирующий белок 2B | 3p11.2 |
| ALS18 | *PFN1* | Профилин-1 | 17p13.3 |

В последние годы внимание исследователей широко привлекает локус C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72), экспансия гексануклеотидных повторов в котором связана с большим количеством случаев семейного БАС и небольшим процентом спорадических случаев БАС в европейских популяциях, чего не отмечается в случаях БАС в ряде азиатских популяций. В российской популяции значение данного генетического локуса не уточнено.

В нашей стране были проведены единичные исследования, посвященные вкладу генетических факторов в развитие БАС, которые были выполнены преимущественно на небольших выборках пациентов. По результатам одного из исследований, мутации в гене *SOD1* были выявлены в 5,8% случаев (2 мутации у 3 неродственных пациентов из 51 обследованного лица).

По результатам исследования, выполненного в ФГБУ НЦН РАМН, включающего обширную когорту пациентов с БАС славянской этнической группы (208 пациентов), в том числе 99 женщин (47,6%) и 109 мужчин (52,4%), включая 9 пациентов из 8 неродственных семей, страдавших семейной формой заболевания, было выявлено 11 гетерозиготных мутаций в гене *SOD1* у 14 неродственных пациентов с БАС. Таким образом, суммарная частота мутаций в гене *SOD1* составила 6,7%. В том числе было обнаружено 8 мутаций у 10 неродственных пациентов в кодирующей области гена - Gly16Ala, His48Arg, Leu84Val, Ans86Ser, Asp90Ala, Ser105Leu, Glu133Gly, Leu144Phe и 3 мутации у 4 пациентов в некодирующих областях *SOD1,* локализованные в функционально значимых регионах*SOD1.* Как показал анализ фено-генотипических корреляций, практически все выявленные мутации характеризовались выраженным клиническим полиморфизмом. При этом в исследуемой группе пациентов частота кодирующих мутаций в гене *SOD1* для семейных случаев заболевания составила 50% (4 семьи из 8). Частота кодирующих мутаций в исследуемом гене при спорадической форме заболевания составила в данной выборке больных 3%.
При секвенировании шестого экзона гена *TARDBP,* кодирующего транскрипционный фактор TDP43, патогенетически значимых мутаций в группе пациентов из 208 больных БАС выявлено не было. Однако данный факт не исключает значения белка TDP43 в патогенезе БАС и демонстрирует некоторое отличие российской популяции пациентов с БАС от других популяций мира, в которых мутации в гене *TARDBP* обусловливают порядка 3-4% случаев семейного БАС и 1,5% случаев спорадического БАС.

При исследовании вклада другого транскрипционного фактора - ангиогенина, кодируемого геном*ANG,* были выявлены патогенетически значимые мутации в 1,5% случаев спорадического БАС (3 пациента из 199), в случае семейных форм мутаций выявлено не было.

Кроме того, в результате исследований была выявлена ассоциация полиморфизма - 2578А/С в гене*VEGF* с БАС. Шанс развития БАС статистически значимо выше среди носителей генотипа - 2578А/А [отношение шансов (ОШ)=1,66, ДИ (1,03; 2,29)]. В подгруппе мужчин шанс развития заболевания у носителей данного генотипа увеличивается до 2,18 [ОШ=2,18, ДИ (1,90; 2,47)]. Напротив, в подгруппе женщин получено лишь небольшое статистически незначимое повышение риска развития БАС среди носительниц генотипа - 2578А/А [ОШ=1,21, ДИ (-0,94; 1,48)]. Данный факт позволяет обосновать проведение исследований терапевтических возможностей генно-инженерных препаратов с использованием вектора, экспрессирующего ген *VEGF*.

## диагностика

Согласно международным критериям El Escorial (1998), для постановки диагноза БАС необходимо наличие признаков поражения периферического мотонейрона по клиническим, электрофизиологическим и патоморфологическим данным, признаков поражения центрального мотонейрона по клиническим данным, а также прогрессирующего распространения симптомов в пределах одной или нескольких областей иннервации, что выявляют при наблюдении за больным. Наряду с этим, чтобы поставить диагноз болезни двигательного нейрона (БАС), необходимо отсутствие электрофизиологических и патологических признаков другого заболевания, которые могли бы объяснить дегенерацию центральных и периферических мотонейронов, а также данных нейровизуализации о наличии других заболеваний, которые могли бы объяснить клинические и электрофизиологические признаки. В табл. 13.2 приведены признаки поражения центрального и периферического мотонейронов в четырех отделах ЦНС, сочетание которых следует учитывать при клиническом обследовании пациента, чтобы установить категорию болезни двигательного нейрона согласно градации диагностической достоверности. Диагностические категории БАС приведены в табл. 13.3.

**Таблица 13.2.** Признаки поражения центральных и периферических мотонейронов в четырех отделах ЦНС

| Клинические признаки | Ствол головного мозга | Отдел спинного мозга | | |
|---|---|---|---|---|
| | | шейный | грудной | пояснично-крестцовый |
| Признаки поражения периферического мотонейрона (парезы, атрофии, фасцикуляции) | Жевательная и мимическая мускулатура, мягкое нёбо, язык, мышцы гортани и глотки | Мышцы шеи, рук, диафрагма | Мышцы спины и живота, утрата брюшных рефлексов | Мышцы спины, живота, ног |
| Признаки поражения центрального мотонейрона (спастичность, гиперрефлексия, пирамидные знаки) | Усиление нижнечелюстного рефлекса, насильственный смех и плач, рефлексы орального автоматизма, тризм, ларингоспазм | Спастичность, гиперрефлексия или сохранные рефлексы в атрофированной конечности, патологические пирамидные знаки (сгибательные кистевые и разгибательные стопные), клонусы стоп, утрата брюшных рефлексов, защитные рефлексы спинального автоматизма | | |

Источник KingMed

**Таблица 13.3.** Диагностические критерии и категории БАС

| Диагностические категории | Требования |
|---|---|
| Достоверный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в трех отделах ЦНС из четырех возможных (ствол головного мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга) |
| Клинически достоверный семейный лабораторно подтвержденный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС и лабораторно подтвержденная генетическая мутация, ассоциированная с БАС |
| Вероятный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в двух отделах - некоторые признаки поражения ЦМН ростральнее (выше) признаков поражения ПМН |
| Возможный, лабораторно подтвержденный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС или лабораторно подтвержденные признаки поражения ЦМН в одном либо нескольких отделах и признаки острой денервации по данным ЭМГ в двух и более мышцах в двух и более конечностях |
| Возможный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС |

**Примечания.** ПМН - периферический мотонейрон; ЦМН - центральный мотонейрон.

## Клинические формы БАС

• У больных с шейно-грудной формой в классическом варианте заболевание начинается с формирования асимметричного верхнего вялого парапареза в сочетании с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Одновременно с этим развивается асимметричный нижний спастический парапарез с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками, отчетливое формирование которого завершается позже верхнего вялого парапареза. Диссоциация в выраженности неврологического дефицита в верхних и нижних конечностях отсутствует. Позднее присоединяется сочетание бульбарного и псевдобульбарного синдромов, и еще позже становятся отчетливыми амиотро-фии нижних конечностей с преобладанием в разгибательной группе мышц.

= При прогрессировании заболевания развиваются выраженная инспираторная одышка и нарастание дыхательной недостаточности за счет поражения диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры.

• У больных с пояснично-крестцовой формой БАС в классическом варианте начинается с формирования асимметричного нижнего вялого парапареза с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками, преобладающего в разгибателях. Одновременно с этим развивается асимметричный верхний парапарез с амиотрофиями (преобладающими в дистальных мышцах и разгибателях), умеренным повышением мышечного тонуса, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Отчетливое формирование верхнего парапареза завершается позже, чем нижнего парапареза. Обычно имеет место диссоциация в выраженности неврологического дефицита в верхних и нижних конечностях. К моменту развития нижней вялой параплегии больные в течение различного времени сохраняют способность пользоваться руками. Позднее присоединяется сочетание бульбарного и псевдобульбарного синдромов.

• У больных с бульбарной формой в классическом варианте заболевание начинается с развития дизартрии, назофонии и дисфагии, атрофии и фибрилляций языка, одноили двустороннего пареза мягкого нёба с оживлением нижнечелюстного рефлекса и появлением рефлексов орального автоматизма. В дальнейшем развивается верхний вялый асимметричный парапарез с атрофиями преимущественно в проксимальных мышцах и разгибателях, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Затем присоединяется нижний спастический асимметричный парапарез с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Отмечается выраженная потеря массы тела, связанная с дисфагией. Дыхательные нарушения присоединяются на разных стадиях болезни.

• У больных с первичногенерализованной формой заболевание начинается с развития вялого асимметричного тетра-пареза, в ряде случаев с ранним угасанием сухожильных рефлексов без четких патологических пирамидных знаков. Одновременно развивается преимущественно бульбарный синдром в виде дисфонии без носового оттенка голоса и дисфагии с нечеткими рефлексами орального автоматизма. Развиваются выраженные утомление, инспираторная одышка за счет одновременного вовлечения в патологический процесс вспомогательной дыхательной мускулатуры и диафрагмы, а также выраженная потеря массы тела до развития дисфагии.

## Инструментальные исследования

## Нейрофизиологические исследования

Игольчатую ЭМГ при БАС проводят для того, чтобы подтвердить вовлечение периферических мотонейронов в наиболее пораженных мышцах и нервах; выявить электрофизиологические признаки поражения периферических мотонейронов в клинически менее пораженных или незаинтересованных мышцах и нервах; стимуляционную ЭМГ проводят для исключения другого патологического процесса. Чтобы подтвердить поражение центральных мотонейронов, необходимо провести ТКМС.

• При игольчатой ЭМГ для диагностики БАС необходимо выявить признаки острой и хронической денервации или текущего денервационно-реиннервационного процесса. Признаки острой денервации - потенциалы фибрилляций и положительных острых волн; признаки хронической денервации - наличие ПДЕ с повышенными длительностью, полифазией и, как правило, амплитудой; снижение паттерна рекрутирования ДЕ в пределах 10-20 Гц, но не ниже, за исключением случаев, когда присутствует выраженный центральный компонент пареза; наличие нестабильных ПДЕ (к последним в том числе относятся ПДЕ «демиелинизирующего типа» с повышенной длительностью, полифазией, но не амплитудой). Таким образом, чтобы диагностировать поражение периферических мотонейронов, необходима комбинация признаков, характерных для острой и хронической денервации, которая может быть

представлена в разных пропорциях в различных мышцах в зависимости от близости к первичному уровню сегментарного поражения, а также от проксимальной или дисталь-ной локализации мышцы. Весьма характерным электрофизиологическим признаком болезни двигательного нейрона являются потенциалы фасцикуляций, в особенности если они имеют увеличенные длительность и полифазию и регистрируются в мышцах, в которых присутствует комбинация признаков острой и хронической денервации. Количественное распределение фасцикуляций в различных мышцах варьирует. Следует помнить об относительной специфичности фасцикуляций. Потенциалы фасцикуляций с нормальными характеристиками возникают у здоровых людей («доброкачественные фасцикуляции»), а потенциалы фасцикуляций с патологическими характеристиками регистрируются и при других нервно-мышечных заболеваниях.

• Стимуляционная ЭМГ в начальных стадиях БАС либо не выявляет патологии, либо выявляет минимальную патологию в проекции первичного уровня сегментарного поражения. При исследовании СРВ по двигательным волокнам нервов при БАС иногда выявляют ее снижение не более чем на 30% нормы, при этом параметры М-ответа не меняются. СРВ по чувствительным волокнам грубо пораженных периферических нервов не меняется, как и амплитуда потенциала действия чувствительного нерва (если у больного нет сопутствующей сенсорной полиневропатии). В протокол стимуляционной ЭМГ входит обследование двух нервов на верхней конечности (двигательных и чувствительных волокон) и трех нервов на нижней конечности (двух двигательных и одного чувствительного) с наиболее пораженной стороны. На менее пораженной стороне можно обследовать по одному нерву на руке и ноге.
• Для БАС характерно увеличение времени центрального моторного проведения более 30% при ТКМС.

К признакам, не характерным для БАС, по данным стимуля-ционной ЭМГ относят:

• наличие блоков проведения (т.е. снижение амплитуды проксимального М-ответа более чем на 25% и длительности более 15% таковых дистального ответа - полный блок либо снижение амплитуды проксимального ответа более 50% в сочетании с длительностью более 115% таковой дистального М-ответа - частичный блок);

• снижение СРВ по двигательным волокнам более чем на 30% и увеличение дистальной латентности более чем на 30%;

• увеличение диапазона распределения F-ответов и латентности Н-рефлекса более чем на 30%;

• декремент М-ответа, превышающий 20% при ритмической стимуляции нервов;

• нормальный паттерн интерференционной ЭМГ в мышце с наличием пареза.

## Нейровизуализация

МРТ головного и спинного мозга необходима для дифференциальной диагностики БАС от потенциально излечимых и/или имеющих доброкачественный прогноз заболеваний.

При МРТ головного и спинного мозга у больных БАС в 17-67% случаев выявляют признаки дегенерации пирамидных трактов, что более характерно для классического и пирамидного вариантов БАС. К другим признакам относят атрофию моторной коры головного мозга. У больных с клинически достоверным БАС и наличием бульбарного и/или псевдобульбарного синдромов роль нейровизуализации несущественна.

## Лабораторные исследования

Единственный лабораторный метод, позволяющий подтвердить диагноз БАС, - молекулярно-генетический анализ гена супероксиддисмутазы-1. Наличие мутации этого гена у больного с подозрением на БАС позволяет отнести его в высокодостоверную диагностическую категорию «клинически достоверного лабораторно подтвержденного БАС». Других специфических лабораторных показателей при БАС не существует.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БАС проводится с различными БАС-подобными синдромами:

- наследственные заболевания (спинальные амиотро-фии позднего возраста, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, ферментопатии - дефицит гексозаминидазы А);
- паранеопластические синдромы (рак легкого, яичников);
- эндокринопатии (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз);
- инфекционные заболевания (ВИЧ-1, HTLV-1, бруцеллез, эпидемический энцефалит и др.);
- лимфопролиферативные заболевания (макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз, лимфомы);
- мультифокальная двигательная нейропатия с блоками проведения;
- спондилогенная шейная миелопатия;
- сосудистые заболевания (васкулиты);
- экзогенные интоксикации (свинец, ртуть, таллий, мышьяк, марганец, алюминий, пестициды, растительные токсины);
- воздействие физических факторов (электрический ток, радиация).

## лечение

## Цели терапии

• Замедлить прогрессирование болезни и продлить период заболевания, при котором больной не нуждается в постоянном постороннем уходе.

• Уменьшить выраженность отдельных симптомов болезни и поддерживать стабильный уровень качества жизни.

## Показания к госпитализации

• Первичное обследование.

• Проведение чрескожной эндоскопической гастростомии.

## Этико-деонтологические аспекты ведения больных боковым амиотрофическим склерозом

Диагноз БАС пациенту можно сообщить лишь после тщательного обследования, которое не всегда бывает однократным. Иногда необходимо повторное проведение ЭМГ. Согласно Хельсинкской конвенции по биоэтике (1997), врачи должны извещать больных с неизлечимыми заболеваниями о диагнозе, который требует принятия решений, связанных с приближающейся смертью. О диагнозе БАС следует сообщать в деликатной форме, подчеркивая при этом вариабельность прогрессирования болезни. Известны случаи крайне медленного прогрессирования (при гомозиготном носительстве мутации D90A) и в единичных спорадических случаях. Следует помнить о том, что 7% больных живут дольше 60 мес. Неврологу необходимо установить тесный контакт с больным и его семьей и сообщить диагноз в присутствии родных и близких, в спокойной, комфортной для больного обстановке, без спешки. На вопросы пациента следует отвечать, предугадывая его эмоциональную реакцию. Нельзя говорить пациенту, что ему ничем нельзя помочь. Напротив, следует убедить его наблюдаться у невролога или в специализированном центре каждые 3-6 мес. Необходимо акцентировать внимание на том, что отдельные симптомы хорошо поддаются лечению.

## Лекарственная терапия

## Патогенетическая терапия

Единственный препарат, достоверно замедляющий прогрессирование БАС, - рилузол*, пресинаптический ингибитор высвобождения глутамата. Применение препарата позволяет продлить жизнь больным в среднем на 3 мес. Рилузол* показан больным с достоверным или вероятным БАС с длительностью болезни менее 5 лет, ФЖЕЛ более 60%, без трахеостомии.

## Паллиативная терапия

Направлена на уменьшение определенных симптомов при БАС и улучшение качества жизни.

Методы коррекции основных симптомов БАС представлены в табл. 13.4.

**Таблица 13.4.** Паллиативная терапия БАС

| Симптом/показание | Методы коррекции |
|---|---|
| Фасцикуляции, крампи | Карбамазепин по 100 мг 2 раза в день, баклофен по 10-20 мг в день или тизанидин с постепенным увеличением дозы до 8 мг/сут |
| Спастичность | Баклофен по 10-20 мг в день или тизанидин с постепенным увеличением дозы до 8 мг/сут, диазепам в дозе 2,5-5 мг 3 раза в день |
| Болевой синдром | Парацетамол по 1 г 4 раза в день.<br>Трамадол по 50 мг (не более 400 мг/сут).<br>Морфин в начальной дозе 2,5 мг перорально каждые 4-6 ч |
| Депрессия, эмоциональная лабильность | Амитриптилин до 100 мг/сут на ночь, флуоксетин по 20 мг/сут на ночь |
| Улучшение метаболизма | Глутоксим* 3% 2,0 мл внутримышечно через день 3 мес.<br>Кортексин* по 10 мг на 5,0 мл 0,5% прокаина внутримышечно через день 3 мес (глутоксим* и кортексин* чередовать).<br>Левокарнитин 20% раствор по 15 мл 4 раза в день.<br>Курсовая терапия по 2 мес 3 раза в год.<br>Тиоктовая кислота 600 мг ежедневно в течение 2 нед 1-2 раза в год |

*Окончание табл. 13.4*

| Симптом/показание | Методы коррекции |
|---|---|
| Поливитаминная терапия | Поливитамины (мильгамма* по 2 мл внутримышечно ежедневно в течение 2 нед 1-2 раза в год, нейромультивит* по 2 капсулы 3 раза в день по 2 мес 2 раза в год) |
| Перонеальные парезы, эквиноварусная деформация стоп | Ортопедическая обувь |
| Парез разгибателей шеи | Полужесткий или жесткий головодержатель |
| Нарушения ходьбы | Трости, ходунки, коляски |
| Утомление | Амантадин по 100 мг/сут в течение 1 мес, при неэффективности - этосуксимид по 37,5 мг/сут, при неэффективности - гимнастика 2 раза в день по 15 мин (упражнения с пассивным сокращением) |
| Тромбозы глубоких вен нижних конечностей | Эластичное бинтование ног |
| Спастическая контрактура кисти | Расслабляющие лонгеты |
| Плечелопаточный периартроз | Компрессы с диметилсульфоксидом 30% (одна чайная ложка), прокаином 0,25% (две чайные ложки), 3 мл гиалуронидазы (растворить 64 ЕД порошка) на 30-40 мин в течение 3-5 дней |
| Слюнотечение | Механическая или медикаментозная санация полости рта (частые полоскания антисептическими растворами, чистить зубы 3 раза в день).<br>Ограничение кисломолочных продуктов.<br>Амитриптилин, имипрамин до 100 мг/сут на ночь.<br>Атропин 0,1% 1 мл по 2 капли в каждый угол рта за 10-20 мин до приема еды и на ночь. Системное применение атропина чревато побочными эффектами (тахикардия, запор).<br>Портативные отсосы.<br>Бронхолитики и муколитики (ацетилцистеин по 600 мг внутрь в день).<br>Коррекция обезвоживания |

| | |
|---|---|
| Дизартрия | Миорелаксанты (см. «Спастичность»).<br>Аппликации льда на язык.<br>Речевые рекомендации Британской ассоциации БАС.<br>Электронные пишущие машинки.<br>Таблицы Этрана с буквами или словами.<br>Компьютерная система набора символов сенсорными датчиками, устанавливаемыми на глазные яблоки |
| Дисфагия | Протертые и промолотые блюда, пюре, суфле, студни, каши, загустители жидкостей.<br>Исключение блюд с контрастными по плотности жидким и твердым компонентами.<br>Чрескожная эндоскопическая гастростомия |
| Синдром обструктивного апноэ во время сна | Флуоксетин по 20 мг/сут на ночь |
| Дыхательные нарушения (ФЖЕЛ <60%) | Периодическая неинвазивная ИВЛ |

## Нутритивная поддержка

Для оценки нутриционного статуса пациента можно использовать дневник питания, определение индекса массы тела и антропометрические измерения (кожная складка плеча, средняя окружность плеча). Снижение массы тела на 10% является показанием для начала нутриционной поддержки. Вторым показанием для нутриционной поддержки является появление аспирации, которая развивается в результате дисфагии. Для подтверждения аспирации используют контрастную рентгеноскопию акта глотания, однако даже анамнестическое упоминание о поперхивании позволяет с высокой долей вероятности предположить аспирацию.

Одним из способов коррекции нарушений глотания является диетический, заключающийся в изменении состава и консистенции пищи. При оценке энергетических потребностей пациента с БАС следует придерживаться калоража из расчета потребляемой энергии в покое у здорового человека на единицу массы тела: для мужчин - 25 ккал/кг, для женщин - 20 ккал/кг. Жидкость следует употреблять в объеме 30 мл/г массы тела. Рекомендуется избегать сухих, волокнистых, твердых продуктов; продуктов, меняющих консистенцию во время глотания (все варианты желе); растительных продуктов, у которых есть пленчатые или твердые части (кукуруза, клубника, семечки и пр.). Рекомендуемая консистенция - пюре, которую можно придавать продуктам путем измельчения, температурной обработки (варка, приготовление на пару), использования специальных загустителей. В случае затруднения потребления жидкости можно рекомендовать потребление жидкости в виде киселей.
Стимулирующий способ коррекции нарушений глотания заключается в коррекции глотательных движений, положения головы и тела. Для пациентов с дисфагией во время приема пищи максимально нежелательными являются положение на спине и переразгибание шеи. Если пациент не может находиться в вертикальном положении,

ему должно быть придано положение полулежа на боку. Эффективным является маневр - наклон головы во время глотания или втягивание подбородка. Тот же эффект может давать поворот головы в сторону. Прием пищи может быть изнурительным для пациента, в связи с чем рекомендуется глотание небольшого количества пищи, прием пищи маленькими порциями 5-6 раз и более в день. Пациентам с высоким рвотным рефлексом состояние может облегчить охлаждение мягкого нёба прохладным напитком перед и во время еды.

При нарастании дисфагии для обеспечения поступления достаточного количества пищи и жидкости необходима установка назогастрального зонда или гастростомы, так называемый заместительный/хирургический метод.

Выбор, прибегать ли к этому инвазивному виду помощи, использовать назогастральный зонд или гастростому, делает сам пациент. Врачу следует проинформировать больного о причинах и необходимости коррекции питания, назвать все возможны осложнения нарастающей дисфагии, указать, какие именно проблемы можно решить и как это отразится на качестве жизни пациента. Необходимо простыми словами объяснить суть обоих методов (зонд и гастростома), можно нарисовать простые схемы, объяснить недостатки и преимущества. Важно подчеркнуть, что данные вмешательства не ограничивают пациента в возможностях, а скорее, напротив, дают некоторую степень свободы, избавляют от неприятных эмоций, связанных с приемом пищи. Также следует предупредить пациента о невозможности наложения гастростомы на продвинутых стадиях болезни, когда должная жизненная емкость легких <50%, о необходимости наложения гастростомы в случае перехода на инвазивную вентиляцию.

Назогастральный зонд

Зонд устанавливается врачом по обычной методике. Есть опыт использования назогастрального зонда у больных БАС в течение нескольких лет: больные находились под наблюдением врачей, зонд регулярно меняли с установкой в разные ноздри. Смена положения зонда должна проводиться медицинским работником, кормить через зонд может родственник или ухаживающий. Установка назогастрального зонда возможна даже при наличии выраженных дыхательных нарушений. Основными недостатками длительного зондового питания являются увеличение ротоглоточной секреции в ответ на механическое раздражение слизистой и вероятность появления болевых ощущений в носоглотке, формирование язв. Большим преимуществом питания через зонд, важным для пациентов, является возможность в любой момент удалить зонд.

Гастростома

Основными показаниями для чрескожной эндоскопической гастростомии является:

• наличие дисфагии;

• потеря массы тела >10%;

• ЖЕЛ >50%.

Назогастральный зонд можно использовать только в течение короткого времени и в случаях, когда гастростомия невозможна.

При проведении чрескожной эндоскопической гастростомии необходимо:

• предупредить о возможных рисках операции;

• сообщить больному, что можно комбинировать методы питания (через гастростому и обычным путем).

Возможные осложнения чрескожной гастростомии включают:

• преходящий ларингоспазм (7,2%);

• инфицирование в области гастростомы (6,6%);

• желудочное кровотечение (1-4%);

• технические сложности проведения процедуры (1-9%);

• остановка дыхания.

Питание через зонд может вводиться болюсно со скоростью не более 30 мл/мин или постепенно в течение нескольких часов с помощью специальной гравитационной системы/насоса, что позволяет избежать чувства переполнения желудка и тошноты. Зонд должен промываться небольшим количеством воды каждые 8 ч и каждый раз после введения пищи.
После установки зонда или гастростомы у пациента сохраняется возможность глотать самостоятельно, однако следует ограничить потребление пищи таким путем из-за риска аспирации. Пациенту можно предложить помещать в рот минимальное количество пищи только для ощущения вкуса. Прекращение самостоятельного питания не отменяет необходимостиь проведения гигиенической обработки полости рта.

Дыхательные нарушения

БАС приводит к развитию слабости всех мышц, участвующих в акте дыхания: диафрагмы, мышц верхних дыхательных путей, межреберных мышщ, мышц передней брюшной стенки, вспомогательной дыхательной мускулатуры. В результате у пациента постепенно нарастает дыхательная недостаточность, которая проявляется одышкой, утомляемостью, ортопноэ, нарушениями сна, дневной сонливостью, головной болью. Гиповентиляция, ослабление кашля и нарушение защиты дыхательных путей при глотании увеличивают риск воспалительных осложнений со стороны органов дыхания, которые являются основной причиной смерти больных БАС. Своевременное

выявление и комплексная коррекция дыхательных и бульбарных нарушений позволяют продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество.

Пациент часто не связывает свои симптомы с нарушением дыхания, поэтому врач для выявления клинических проявлений дыхательной недостаточности должен на каждом визите расспрашивать больного о наличии симптомов, ассоциированных со слабостью дыхательных мышц. При обследовании пациентов с целью выявления и мониторинга дыхательных нарушений следует регулярно (1 раз в несколько месяцев) определять ЖЕЛ или максимального инспираторного давления (MIP). При слабости круговой мышцы рта может быть исследовано давление на вдохе носом (SNP). Ночную пульсоксиметрию проводят для выявления эпизодов десатурации во время сна, которые являются ранним признаком дыхательных нарушений. Дневная гиперкапния у пациентов с БАС развивается на самых поздних стадиях заболевания, поэтому определение газового состава крови не следует использовать в качестве скринингового метода.

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ, при появлении первых признаков дыхательной недостаточности следует обсудить с пациентом возможные варианты медицинской помощи - неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ), медикаментозную терапию одышки, которые будут использованы как при начальных признаках дыхательной недостаточности, так и на терминальной стадии болезни.

Неинвазивная вентиляция легких

НИВЛ улучшает самочувствие пациентов, испытывающих симптомы дыхательной недостаточности, а также на несколько месяцев продлевает жизнь больных БАС.

Показанием для назначения неинвазивной ИВЛ является наличие одного из следующих симптомов, связанных со слабостью дыхательной мускулатуры:

• диспноэ;

• ортопноэ;

• нарушение сна, не связанное с болью;

• утренняя головная боль;

• снижение концентрации внимания;

• потеря аппетита;

• избыточная дневная сонливость;

• объективные симптомы дыхательной недостаточности (ЖЕЛ <60%; SNP <40 мм водн.ст., MIP <60 мм водн.ст., $SpO_2$<88% в течение 5 мин во время сна);

• существенная ночная десатурация при оксиметрии или увеличение $pCO_2$ крови более 6,5 кПа.

Перед началом НИВЛ следует добиться максимального контроля над бульбарными нарушениями. Относительным противопоказанием к НИВЛ являются грубые неконтролируемые бульбарные нарушения, так как, во-первых, эти нарушения технически затрудняют проведение НИВЛ, а во-вторых, в подгруппе больных с выраженными бульбарными нарушениями НИВЛ не увеличивает продолжительность жизни, однако улучшает ее качество. Каждый пациент требует своего режима вентиляции, и настраивать его следует под контролем пульсоксиметрии. Для достижения положительного влияния НИВл на продолжительность жизни пациент должен использовать вспомогательную вентиляцию в общей сложности в течение не менее чем 8 ч в сутки. Обычно пациенты начинают использование НИВЛ в ночные часы, а затем при нарастании симптомов дыхательной недостаточности постепенно увеличивают время вентиляции. При увеличении длительности НИВЛ могут развиваться следующие осложнения: пролежни от маски, конъюнктивит и ринит, невозможность принимать пищу, откашливать мокроту. Критерием прекращения НИВЛ является увеличение длительности вентиляции до 18-20 ч в сутки, развитие некупируемых осложнений, причиняющих страдание больному, а также выход из-под контроля бульбарных нарушений, которые не позволяют продолжать проведение НИВЛ. Следующим шагом может быть назначение медикаментозной терапии для уменьшения чувства одышки на терминальной стадии заболевания или переход на ИВЛ.

**Инвазивную ИВЛ** при БАС проводят только по желанию пациента и его родственников в связи с необходимостью постоянного присутствия медицинского персонала и значительными расходами по уходу.

Несмотря на увеличение продолжительности жизни, инвазивная ИВЛ имеет ряд недостатков и побочных эффектов:

• увеличение слюноотделения;

• нарушение глотания;

• повышенный риск аспирации;

• развитие инфекций в нижних отделах дыхательных путей;

• формирование трахеоэзофагогастральной фистулы;

• стеноз трахеи или трахеомаляция;

• высокая стоимость;

• необходимость круглосуточного дежурство медицинского персонала.

Симптоматическая терапия при диспноэ определяется характером и длительностью эпизодов дыхательных нарушений.

При периодически возникающих диспноэ с длительностью менее 30 с рекомендуется применение лоразепама сублингваль-но, при длительности более 30 с - морфина. При постоянном диспноэ используется морфин (по 2,5 мг 4-6 раз в сутки перорально или подкожно либо внутривенные инфузии со скоростью 0,5 мг/ч).

# Глава 14. Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (синонимы - деменция альцгеймеров-ского типа, пресенильная деменция альцгеймеровского типа, сенильная деменция альцгеймеровского типа, сенильная деменция, первичная дегенеративная деменция) - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся нарушениями памяти и других когнитивных функций.

**МКБ-10:** G30. Болезнь Альцгеймера.

### эпидемиология

Болезнь Альцгеймера - самое распространенное нейроде-генеративное заболевание, наиболее частая причина деменции. Это заболевание вызывает не менее 35-40% деменций. Риск развития болезни Альцгеймера в течение 1 года составляет около 0,3% в возрастной группе 65-69 лет и многократно увеличивается в старших возрастных группах, достигая 3,4% в возрастной группе 80-84 года и 5,6% - в возрасте более 90 лет.

### классификация

Согласно МКБ-10 выделяют пресенильную и сенильную формы болезни Альцгеймера. О пресенильной форме говорят при начале заболевания в возрасте до 65 лет, а о сенильной форме - при начале после 65 лет. Такое разделение отражает представления прошлых лет, когда предполагали, что первичные дегенеративные деменции с началом в раннем и позднем возрасте представляют собой два разных заболевания. Пресенильную форму называли собственно болезнью Альцгеймера, а сенильную форму - сенильной деменцией альцгеймеровского типа или просто сенильной деменцией. Сегодня, исходя из единства морфологии, и пресенильную, и сенильную форму деменции рассматривают как одно заболевание и обозначают термином «болезнь Альцгеймера». Тем не менее нельзя отрицать существенных клинических различий между пресенильной и сенильной формами болезни Альцгеймера. Пресенильная форма характеризуется более быстрым прогрессированием и ранним присоединением афазии, апраксии и агнозии, в большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания. Сенильная болезнь Альцгеймера прогрессирует медленнее, нарушения памяти длительное время остаются главным симптомом, в то время как другие когнитивные нарушения представлены мягко, семейный анамнез обычно не прослеживается.

### этиология

Согласно современным представлениям, болезнь Альцгеймера - генетически детерминированное заболевание. На сегодняшний день точно установлено четыре патологических гена, носительство которых связано с высоким риском болезни Альцгеймера:

• ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (хромосома 21);

• пресенилин-1 (хромосома 14);

• пресенилин-2 (хромосома 1);

• ген, кодирующий аполипопротеин Е-4 (хромосома 19).

Наиболее высок риск болезни Альцгеймера у носителей гена, кодирующего предшественник амилоидного белка, пресенили-на-1 и пресенилина-2. Носительство указанных генов означает почти 100% вероятность развития болезни Альцгеймера в возрастном промежутке между 40 и 65 годами (пресенильная форма).

Носительство гена, кодирующего аполипопротеин Е-4, связано с повышенным риском развития болезни Альцгеймера после 65 лет (сенильная форма). Оно увеличивает риск болезни Альцгеймера приблизительно вдвое. Так, в возрастной группе 80-84 года заболеваемость в течение 1 года среди носителей гена аполипопротеина Е-4 составляет 5,6%, в то время как у людей без этого гена - 2,9%.

## патогенез

Ключевое звено патогенеза болезни Альцгеймера - нарушение метаболизма предшественника амилоидного белка. В норме предшественник амилоидного белка расщепляется α-секретазой на одинаковые по величине полипептиды (непатогенные). При генетической дефектности этого белка или

дефектности ферментных систем предшественник амилоидного белка расщепляется на различные по длине фрагменты. При этом длинные фрагменты являются нерастворимыми и поэтому откладываются в паренхиме головного мозга и стенках церебральных сосудов (стадия диффузного церебрального амилоидоза). Далее в паренхиме головного мозга происходит агрегация нерастворимых фрагментов в патологический белок - β-амилоид. «Гнездные» отложения этого белка в паренхиме головного мозга называют сенильными бляшками. β-Амилоид обладает нейротоксическими свойствами. В эксперименте показано, что β-амилоид активирует тканевые медиаторы воспаления, усиливает выброс возбуждающих медиаторов, способствует повышенному образованию свободных радикалов. Результатом всего этого сложного каскада процессов становятся повреждение и гибель нейронов. При этом в первую очередь и в наибольшей степени страдают нейроны, окружающие сенильные бляшки.
Патологическая анатомия болезни Альцгеймера представлена тремя основными видами изменений: сенильными бляшками, нейрофибриллярными сплетениями и гибелью нейронов. Сенильные бляшки - локальные скопления в веществе головного мозга β-амилоида. Как правило, сенильные бляшки окружены патологически измененными нейронами, содержащими нейрофибриллярные сплетения (внутриклеточные включения, состоящие из гиперфосфорилированного тау-протеина).

В норме тау-протеин входит в состав внутренней нейрональной мембраны, образуя цитоскелет. Изменение биохимических свойств тау-протеина с формированием нейрофибриллярных сплетений приводит к повреждению внутренней мембраны нейрона, что в конечном счете вызывает гибель клетки. После гибели нейрона нейрофибриллярные сплетения выходят в межклеточное пространство.

## клиническая картина

По данным клинико-морфологических сопоставлений, дегенеративный процесс при болезни Альцгеймера начинается приблизительно за 10-15 лет до появления первых клинических симптомов (латентная, или доклиническая, стадия). Затем исподволь формируются **нарушения памяти,** которые поначалу сочетаются с адекватной критикой к своему состоянию и относительной сохранностью других когнитивных функций (кроме памяти). В соответствии с современной классификацией когнитивных нарушений подобные расстройства

обозначают как **амнестический тип умеренных когнитивных нарушений.**

• Жалобы на ухудшение памяти со стороны больного и/или окружающих его лиц.

• Объективное подтверждение мнестических расстройств с помощью нейропсихологических тестов.

• Относительная сохранность других когнитивных функций.

• Нет ограничений в повседневной жизни.

• Деменция отсутствует.

Продолжительность этого этапа у людей пожилого возраста в среднем составляет около 5 лет. В дальнейшем присоединяются другие когнитивные нарушения, появляются трудности в повседневной жизни, т.е. формируется синдром деменции.
На **этапе деменции** доминирующими в клинической картине остаются нарушения памяти на текущие события. Нарушения памяти - обязательный симптом. Сначала больной забывает события ближайшего прошлого, затем амнезия распространяется на более отдаленные события. Такая закономерность прогрессирования нарушений памяти при болезни Альцгеймера получила название закона Рибо. Данный тип нарушений памяти весьма специфичен для болезни Альцгеймера. Он связан с поражением гиппокампа, отвечающего за запоминание и усвоение новой информации. В следующих стадиях заболевания больные могут припомнить лишь самые важные события жизни. Иногда «пустоты» в памяти заменяются вымышленными событиями (так называемые ложные воспоминания, или конфабуляции).

На этапе деменции одновременно с нарушениями памяти отмечают нарушения других когнитивных функций. Наиболее выражены пространственные расстройства (нарушения пространственного гнозиса и праксиса) и нарушения речи.

Возникновение **пространственных нарушений** отражает вовлечение в дегенеративный процесс теменных долей головного мозга. Пространственные нарушения приводят к трудностям ориентировки на местности, невозможности самостоятельно путешествовать по городу, водить автомобиль. Очевидно, что сначала затруднения возникают лишь на менее знакомых пациенту маршрутах, но со временем пространственные расстройства усиливаются. Помимо нарушений ориентировки, пространственные расстройства проявляются трудностями при анализе пространственного взаиморасположения объектов. Из-за этого больной не может узнать время по часам со стрелками, читать географическую карту и др. Данный вид когнитивных нарушений называют **пространственной агнозией.**

В клинической практике для тестирования пространственных функций пациента просят перерисовать сложные геометрические фигуры или нарисовать циферблат часов со стрелками. Трудности в указанных пробах, в основе которых лежат пространственные расстройства, называют **пространственной (конструктивной) апраксией.** Она часто сочетается с пространственной агнозией, так как в их основе лежат общий механизм (утрата представлений о трехмерном пространстве) и общий субстрат (патология теменных долей головного мозга). На поздних этапах болезни прогрессирование диспраксических нарушений ведет к нарушениям самообслуживания, в частности одевания (апраксия одевания).

Третьим типичным видом когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера бывают **нарушения речи.** Они начинаются с того, что в речи больного уменьшается количество существительных. В разговоре пациенты иногда не могут подобрать нужное слово, заменяют существительные местоимениями. Для выявления речевых трудностей можно попросить больного назвать за одну минуту как можно больше животных. В норме их должно быть не меньше 18-20. Другой тест: показывают предметы и просят больного их назвать. При этом пациент видит предмет, узнает его, знает его предназначение, но не может вспомнить, как он называется (недостаточность номинативной функции речи). Очевидно, что трудности более заметны при назывании не самых распространенных предметов.

По мере прогрессирования речевых расстройств формируется **синдром акустико-мнестической афазии.** Она характеризуется отчуждением смысла существительных: больной слышит слова, может повторять их вслед за врачом, но не понимает услышанного. Из-за этого понимание обращенной речи частично нарушено, однако глаголы и прилагательные пациент воспринимает нормально. Собственная речь больного крайне бедна существительными. Создается впечатление, что он забыл названия предметов. Акустико-мнестическая афазия отражает поражение левой височной доли. Афазия не обязательна для диагностики, она развивается лишь у части больных, в основном при начале заболевания в возрасте до 65 лет (пресенильная

форма). Речевые нарушения считают прогностически неблагоприятным признаком: темп прогрессирования деменции у больных с афазией более высок.
На ранних этапах заболевания критика к своему состоянию полностью или частично сохранна. Осознание прогрессирующего когнитивного дефекта часто вызывает обоснованную тревогу и беспокойство. В большинстве случаев больные выглядят растерянными, активно жалуются на ухудшение памяти, могут предъявлять другие жалобы, отражающие повышенный уровень тревоги. В 25-50% случаев развивается **депрессия.**

По мере прогрессирования заболевания критика снижается, параллельно этому уменьшается выраженность тревожно-депрессивных нарушений. Им на смену приходят **поведенческие расстройства,** такие как повышенная подозрительность, бред, агрессивность, бесцельная двигательная активность, бродяжничество, дневная сонливость и психомоторное возбуждение ночью, изменения пищевого поведения, утрата чувства дистанции, бестактность.

Весьма специфичный для развернутых стадий болезни Альцгеймера вид психотических нарушений - бред ущерба: больные подозревают ближайших родственников в том, что они крадут их вещи, собираются оставить без помощи, «сдать в дом престарелых» и т.д. Не менее специфичны бесцельная двигательная активность и бродяжничество: пациенты бесцельно ходят из угла в угол, перекладывают вещи с одного места на другое, уходят из дома. В то же время следует иметь в виду, что некоторые поведенческие расстройства, например раздражительность и агрессивность, в части случаев могут быть ответной реакцией больного на неправильное поведение родственников (например, насмешки или чрезмерную заботу).

Прогрессирование когнитивных и поведенческих нарушений закономерно приводит к трудностям в повседневной жизни и постепенной утрате независимости и самостоятельности. Формирующиеся ограничения повседневной деятельности из-за когнитивных расстройств - грань, разделяющая амнестический тип умеренных когнитивных нарушений и легкую деменцию альцгеймеровского типа. На начальных этапах деменции нарушаются наиболее сложные виды повседневной деятельности, такие как работа, хобби и увлечения, социальная активность, общение с другими людьми. При этом у себя дома больной полностью адаптирован, может ходить в ближайший магазин и совершать путешествия по хорошо знакомым маршрутам. Позднее возникают трудности дома, появляется частичная зависимость от посторонней помощи. В **стадии тяжелой деменции** больные постепенно утрачивают остатки когнитивных способностей, становятся абсолютно беспомощными и полностью зависимыми от посторонних. Поведенческие расстройства регрессируют из-за грубой интеллектуальной недостаточности. Больные апатичны и не предпринимают каких-либо попыток активной деятельности. Уменьшается чувство голода и жажды.

В **финале** болезни Альцгеймера пациенты не разговаривают и не понимают обращенную к ним речь, не могут ходить и поддерживать равновесие, испытывают трудности при кормлении из-за нарушения жевания. Смерть наступает из-за осложнений обездвиженности или сопутствующих заболеваний.

Описание основных клинических этапов болезни Альцгеймера приведено **в общей шкале нарушений** (Reisberg B., 1986).

• **I стадия.** Нет ни субъективных, ни объективных симптомов нарушений памяти или других когнитивных функций.

• **II стадия.** Жалобы на ухудшение памяти, чаще всего двух видов: больной не помнит, что куда положил, и забывает имена близких знакомых. При общении с больным нарушения памяти незаметны. Пациент полностью справляется с работой и самостоятелен в быту. Адекватно встревожен имеющейся симптоматикой.

• **III стадия.** Негрубая, но клинически очерченная симптоматика. Выявляют не менее двух из следующих признаков:

= больной не может найти дорогу при поездке в незнакомое место;

= сослуживцы больного знают о его когнитивных нарушениях;

= трудности поиска слова и забывчивость на имена очевидны для домашних;

= пациент не запоминает, что только что прочел;

= больной не запоминает имена людей, с которыми знакомится;

= больной не может найти важный предмет, ранее куда-то им положенный;

= при нейропсихологическом тестировании возможно нарушение серийного счета.

Объективизировать когнитивные расстройства можно лишь с помощью тщательного исследования высших мозговых функций. Нарушения могут сказываться на работе и в быту. Больной начинает отрицать имеющиеся у него нарушения. Типична легкая или умеренная тревожность.

• **IV стадия.** Очевидная симптоматика. Основные проявления:

• пациент недостаточно осведомлен о происходящих вокруг событиях;
• он не помнит о некоторых событиях жизни;

• нарушен серийный счет;

• нарушена способность находить дорогу, осуществлять финансовые операции и т.д.

Обычно больной адекватно ориентируется в месте и собственной личности, узнает близких, знакомых, сохраняет способность находить хорошо знакомую дорогу, но не способен выполнять сложные задания. Отрицание дефекта становится основным

механизмом психологической защиты. Отмечают уплощение аффекта и избегание проблемных ситуаций.

• **V стадия.** Характерны утрата независимости; невозможность припомнить важные жизненные обстоятельства, например, домашний адрес или телефон, имена членов семьи (например, внуков), название учебного заведения, которое заканчивал; дезориентация во времени или месте; трудности серийного счета (от 40 до 4 или от 20 до 2).

В то же время основная информация о себе и окружающих сохранна. Больные никогда не забывают собственное имя, имя супруга и детей. Нет необходимости в посторонней помощи при еде и естественных отправлениях, хотя возможны трудности при одевании.

• **VI стадия.** Больной не всегда может припомнить имени супруга или другого человека, от которого полностью зависит в повседневной жизни. Амнезия распространяется на большинство событий жизни. Типичные проявления - дезориентация во времени, трудности счета от 10 до 1, иногда также от 1 до 10. Большую часть времени пациент нуждается в посторонней помощи, хотя иногда сохраняется способность находить хорошо знакомую дорогу. Часто нарушается цикл «сон-бодрствование». Почти всегда больной помнит собственное имя, обычно узнает знакомых людей. Изменяются личность и эмоциональное состояние. Возможны следующие проявления:

= бред и галлюцинации, например, идеи о том, что супруга подменили, разговор с воображаемыми людьми или с собственным отражением в зеркале;
= навязчивость;

= тревожность, психомоторное возбуждение, агрессия;

= когнитивная абулия - отсутствие целенаправленной деятельности в результате утраты способности к ней.

• **VII стадия.** Обычно отсутствует речь. Недержание мочи. Необходима помощь при приеме пищи. Утрачиваются основные психомоторные навыки, в том числе навык ходьбы. Мозг больше не способен руководить телом.

Появляются неврологические симптомы декортикации.

В стадии легкой и умеренной деменции очаговая **неврологическая симптоматика** в подавляющем большинстве случаев отсутствует. Редко (не более 10%) выявляют легкие экстрапирамидные симптомы: гипокинезию и повышение мышечного тонуса. Болезнь Альцгеймера с экстрапирамидными симптомами иногда выделяют в особую форму заболевания, характеризующуюся более быстрым темпом прогрессирования нарушений. Предполагают, что морфологической основой болезни

Альцгеймера с экстрапирамидными симптомами бывает сочетание альцгеймеровских признаков (сенильные бляшки, нейрофибриллярные сплетения) с тельцами Леви.

В стадии тяжелой деменции в неврологическом статусе определяют нарушения походки, связанные с утратой навыка ходьбы (апраксия ходьбы). Утрачивается также контроль над мочеиспусканием и дефекацией. У части больных развиваются миоклонии.

## **диагностика**

Диагностика базируется на характерных анамнестических, клинических и инструментальных данных. Прижизненный диагноз всегда носит вероятностный характер: достоверный диагноз может быть установлен только на основании патоморфологического исследования.

Анамнестически болезнь Альцгеймера характеризуется незаметным началом: больной и его родственники с трудом определяют время появления первых симптомов. Заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер. Наибольший темп прогрессирования отмечают в стадиях легкой и умеренной демен-ции. На додементном этапе и в стадии тяжелой деменции темп прогрессирования уменьшается, иногда симптомы носят почти стационарный характер. Следует отметить, что хотя длительные остановки прогрессирования заболевания считаются нехарактерными для болезни Альцгеймера, их наличие все же не исключает этого заболевания, особенно у людей пожилого и старческого возраста.
Основной диагностический признак болезни Альцгеймера - характерная клиническая картина деменции: нарушения памяти преимущественно на недавние события в сочетании с другими когнитивными расстройствами в отсутствие очаговой неврологической симптоматики. Диагностические критерии болезни Альцгеймера в соответствии с МКБ-10 предусматривают следующие проявления.

• Нарушения памяти, проявляющиеся в нарушении способности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях - в затруднении припоминания ранее усвоенной информации. Нарушения проявляются как в вербальной, так и в невербальной модальности. Мнестические расстройства следует объективизировать с помощью нейропсихологических тестов.

• Нарушение других когнитивных функций, что проявляется нарушением способности к суждениям, мышлению (планированию, организации) и переработке информации.

Эти нарушения следует объективизировать, желательно с использованием соответствующих нейропсихологических тестов. Необходимое условие диагностики деменции - снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным мнестико-интеллектуальным уровнем.

• Нарушение когнитивных функций на фоне сохранного сознания.

• Нарушение эмоционального контроля, мотиваций или изменение социального поведения, по меньшей мере одно из следующих: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение.

Для достоверной диагностики перечисленные признаки должны присутствовать по меньшей мере в течение 6 мес, при более коротком наблюдении диагноз может быть только предположительным.

## Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторные и инструментальные методы исследования имеют вспомогательное значение в диагностике болезни Альцгеймера. Рутинные анализы крови, мочи и ликвора не выявляют какой-либо патологии. В то же время определение в ликворе специфических маркёров дегенеративного процесса может служить дополнительным подтверждением клинического диагноза. В качестве таких маркёров в настоящее время рассматривают содержание в ликворе фрагмента амилоидного белка (α-β-42) и тау-протеина. Болезнь Альцгеймера характеризуется уменьшением концентрации α-β-42 и одновременным увеличением концентрации тау-протеина. Этот признак имеет особенно важное диагностическое значение на додементных стадиях болезни Альцгеймера, когда клиническая диагностика не может быть вполне надежной в силу мягкости симптоматики.

Диагностическое значение электрофизиологических методов исследования невелико. Обычно при ЭЭГ фиксируют увеличение медленноволновой активности, особенно в задних отделах коры головного мозга. Весьма характерно также удлинение латентных периодов поздних компонентов когнитивных вызванных потенциалов (Р300). Однако указанные изменения неспецифичны и присутствуют также при когнитивных нарушениях иной природы, расстройствах функционального ряда.

Обязательный этап обследования больных с подозрением на болезнь Альцгеймера - нейровизуализация (КТ или МРТ головного мозга). Цели нейровизуализации - исключить другие поражения головного мозга с клинической картиной деменции и получить дополнительное позитивное подтверждение диагноза. Первую задачу считают более важной: диагноз «болезнь Альцгеймера» остается правомерным и при отсутствии каких-либо специфических нейровизуализационных изменений, но при наличии характерной клинической картины.

Характерный (но не патогномоничный) нейровизуализаци-онный признак болезни Альцгеймера - атрофия гиппокампа, выявляемая на коронарных срезах. Диффузная церебральная атрофия менее значима для диагностики, однако высокий темп атрофического процесса, выявляемый при повторных КТ или МРТ, также считают дополнительным подтверждением диагноза. Методами функциональной нейровизуализации (например, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная КТ) выявляют снижение метаболизма и кровотока в медиобазальных

отделах лобных долей, глубинных и задних отделах височных долей и в теменных долях головного мозга.

## Дифференциальная диагностика

Болезнь Альцгеймера следует дифференцировать от других заболеваний, сопровождающихся картиной прогрессирующей деменции.

В первую очередь следует исключить потенциально обратимые виды деменции: дисметаболическую энцефалопатию вследствие соматических и эндокринных заболеваний, дефици-тарные состояния, интоксикации, нормотензивную гидроцефалию, опухоли головного мозга, нейроинфекции. Для выявления указанных состояний всем больным с деменцией показано полноценное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование, включая нейровизуализацию.
Чаще всего проводят дифференциальную диагностику между болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией, другими ней-родегенеративными заболеваниями.

Для **сосудистой деменции** в большинстве случаев характерно преобладание дизрегуляторных расстройств (нарушение планирования, организации деятельности) при относительно сохранной памяти на события жизни в начале деменции. Другим важным отличительным признаком служит наличие уже на стадии легкой деменции выраженной очаговой неврологической симптоматики, прежде всего в виде псевдобульбарного синдрома, нарушений походки. При КТ/МРТ головного мозга выявляют последствия острых нарушений мозгового кровообращения и/или выраженный лейкоареоз, нередко гидроцефалию. В то же время наличие сердечно-сосудистых заболеваний не считают дифференциально-диагностическим признаком, так как артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет - факторы риска не только сосудистой деменции, но и болезни Альцгеймера.

Следует отметить, что не менее чем в 15% случаев деменции в пожилом возрасте отмечают сосуществование сосудистого поражения головного мозга и альцгеймеровского дегенеративного процесса (так называемая смешанная деменция). В этих случаях в клиническом статусе одновременно отмечают признаки обоих заболеваний.

При **деменции с тельцами Леви** на первый план клинической картины выступают выраженные нарушения динамики психических функций, приводящие к значительной замедленности и заторможенности, колебаниям концентрации внимания (так называемые флюктуации). Другая отличительная особенность - повторяющиеся зрительные галлюцинации в виде образов животных или людей. В нейропсихологическом статусе наряду с умеренными нарушениями памяти важное место занимают нарушения зрительно-пространственного гнозиса и прак-сиса, однако отсутствуют речевые расстройства. Двигательные нарушения представлены

различными по выраженности экстрапирамидными расстройствами, такими как гипокинезия, ригидность, постуральная неустойчивость, реже - акционный и/или статический тремор. Также весьма характерна периферическая вегетативная недостаточность. Специфический нейровизуали-зационный признак - значительное расширение задних рогов боковых желудочков.

**Лобно-височная дегенерация** обычно начинается в пресенильном возрасте (50-65 лет). Характеризуется в первую очередь снижением критики и связанными с этим поведенческими нарушениями: импульсивностью, бестактностью, пренебрежением принятыми в обществе нормами поведения, изменением пищевого и сексуального поведения. Обычно эти расстройства сочетаются с нарушениями речи по типу акустико-мнестической и/или динамической афазии.

В редких случаях заболевание может начаться с речевых нарушений (так называемая первичная прогрессирующая афазия). В отличие от болезни Альцгеймера, память на события жизни, пространственный гнозис и праксис, ориентировка в месте и времени длительное время остаются сохранными. В неврологическом статусе определяют симптомы орального автоматизма, хватательный рефлекс, феномен «противодержания» при исследовании мышечного тонуса, в редких случаях - симптомы паркинсонизма. Специфическим (но не обязательным для диагноза) нейровизуализационным признаком является локальная атрофия лобных и передних отделов височных долей головного мозга, нередко односторонняя.

## лечение

Лечение болезни Альцгеймера направлено на остановку прогрессирования заболевания (нейропротективная терапия) и уменьшение выраженности уже имеющихся симптомов.

Возможности нейропротективной терапии болезни Альцгеймера остаются на сегодняшний день весьма ограниченными. В экспериментальных работах и в рамках клинических исследований предпринимают попытки воздействовать на основные звенья патогенеза болезни Альцгеймера исходя из представлений об амилоидном каскаде как о главном механизме альцгеймеровской нейродегенерации. Однако в клинической практике такие подходы пока не используют.

В то же время с 1990-х годов для уменьшения выраженности основных симптомов болезни Альцгеймера успешно применяют препараты, оптимизирующие синаптическую передачу. С этой целью используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин.

Основанием для применения ацетилхолинергических препаратов послужили исследования, в которых была показана корреляционная связь между выраженностью ацетилхолинергической недостаточности, тяжестью когнитивных нарушений и других симптомов болезни Альцгеймера. Опыт применения ингибиторов

ацетилхолинэстеразы в клинической практике подтвердил эффективность такого терапевтического подхода. Показано, что на фоне ацетилхолинергической терапии уменьшается выраженность когнитивных и поведенческих нарушений, улучшается адаптация в повседневной жизни, сокращается нагрузка на ухаживающих людей. Противопоказаниями к применению данных препаратов считают синдром слабости синусового узла, брадикардию, тяжелую бронхиальную астму, заболевания печени, почечную недостаточность, неконтролируемую эпилепсию. В настоящее время для лечения болезни Альцгеймера применяют четыре ингибитора ацетилхолинэсте-разы, схема их назначения приведена в табл. 14.1.

В начале лечения тем или иным ингибитором ацетилхо-линэстеразы в процессе титрования дозы у 10-15% больных возникают побочные эффекты в виде головокружения, тошноты, рвоты, диареи или анорексии, не угрожающие здоровью пациентов и обязательно исчезающие при уменьшении дозы. Однако в этих случаях не следует стремиться к достижению максимальных доз - нужно остановиться на хорошо переносимой дозе препарата.



**Таблица 14.1.** Схема назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при болезни Альцгеймера

| Препарат | Начальная доза, мг/сут в 2 приема | На сколько увеличивать, мг/сут | Периодичность увеличения, нед | Максимальная доза, мг/сут в 2 приема |
|---|---|---|---|---|
| Донепезил | 5 в 1 прием | 5 | 4 | 10 |
| Ривастигмин | 3 | 3 | 4 | 12 |
| Галантамин | 8 | 8 | 4 | 24 |
| Ипидакрин | 20 | 20 | 2 | 80 |

Критерием эффективности ацетилхолинергической терапии считают улучшение или стабилизацию симптомов на протяжении 6 мес и более. Если, несмотря на проводимую терапию, продолжается ухудшение когнитивных функций, следует заменить используемый препарат другим ингибитором ацетилхолин-эстеразы.

Помимо ингибиторов ацетилхолинэстеразы, в лечении болезни Альцгеймера используют неконкурентный обратимый

антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов к глутамату меман-тин. Его применение уменьшает повреждающее действие глута-мата на ацетилхолинергические нейроны и, таким образом, способствует их большей выживаемости и улучшению состояния ацетилхолинергической системы. Противопоказание к назначению мемантина - неконтролируемая эпилепсия. Препарат, как правило, хорошо переносится больными. Побочные эффекты в виде возбуждения, нарушений ночного сна крайне редки. Данный препарат назначают в начальной дозе 5 мг 2 раза в день, далее суточную дозу увеличивают на 5 мг каждую неделю до терапевтической (20 мг/сут в 2 приема).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин воздействуют на различные фармакологические мишени и не образуют лекарственного взаимодействия, поэтому их можно назначать одновременно. Наиболее целесообразна комбинированная терапия при недостаточной эффективности монотерапии.

С симптоматической целью при развитии депрессии или поведенческих расстройств применяются антидепрессанты и нейролептики.

## прогноз

Существующая на сегодня терапия не может полностью остановить прогрессирование заболевания, поэтому со временем развивается тяжелая деменция. Темпы прогрессирования существенно различаются. Первые симптомы болезни и стадию тяжелой деменции могут разделять 4-5 лет, а в более благоприятных случаях - 10 лет и более.

# Глава 15. Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона - медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, проявляющееся главным образом двигательными нарушениями в виде гипокинезии, ригидности мышц, тремора покоя и постуральных расстройств, а также вегетативными, когнитивными, аффективными и другими расстройствами.

**МКБ-10:** G20. Болезнь Паркинсона.

### эпидемиология

Болезнь Паркинсона - одно из самых распространенных дегенеративных заболеваний у людей пожилого возраста. На эпидемиологические показатели оказывают влияние средовые и генетические факторы, а также используемые диагностические критерии. Распространенность заболевания подвержена значительным колебаниям в разных странах и в среднем составляет 0,3%, заболеваемость - приблизительно 12 случаев на 100 000 населения в год. Показатели распространенности обнаруживают прямую связь с возрастом, достигая 1% среди людей старше 60 лет. Мужчины по сравнению с женщинами болеют несколько чаще. В ряде случаев болезнь Паркинсона начинается в молодом (от 21 до 40 лет) или в юношеском (до 20 лет) возрасте. Последний вариант называют ювенильной формой болезни Паркинсона.

### классификация

Болезнь Паркинсона классифицируют по возрасту начала (ювенильная, с ранним началом, с поздним дебютом) и иногда по клиническим особенностям синдрома паркинсонизма (см. ниже).

### этиология и патогенез

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в понимании биохимических и молекулярных механизмов болезни Паркинсона, истинная этиология спорадических форм этого заболевания остается неизвестной. Важное значение имеют как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды. Взаимодействие этих факторов запускает дегенеративный процесс в пигментосодержащих, а затем и других нейронах ствола головного мозга. Раз возникнув, этот процесс становится необратимым и начинает экспансивно распространяться по мозгу. Среди белковых субстанций нервной системы наибольшей деструкции подвергается так называемый α-синуклеин (α-synuclein). Универсальный механизм этого процесса на клеточном уровне - недостаточность дыхательных функций митохондрий и окислительный стресс, который и становится непосредственной причиной апоптоза нейронов. Помимо окислительного стресса, эксайтотоксичности, апоптоза, в патогенезе болезни Паркинсона принимают участие и другие факторы, роль которых до конца еще не раскрыта. Наследственные формы болезни Паркинсона (на них приходится не более 10-15% всех случаев заболевания) клинически отличаются от спорадической формы.

## клиническая картина

Двигательные симптомы болезни Паркинсона проявляются известной неврологической тетрадой симптомов (гипокинезия, ригидность, тремор и нарушения постуральной регуляции).

• Наиболее очевидный и легко выявляемый симптом - дрожание. Для паркинсонизма типичен тремор покоя, однако возможны и другие типы тремора. Весьма часто выявляют постуральный и даже интенционный тремор. В типичных случаях эти типы дрожания уступают по своей выраженности тремору покоя. Иногда постуральный тремор не уступает по интенсивности тремору покоя или даже является единственным типом дрожания, в таких случаях диагностика болезни Паркинсона становится крайне сложной (если другие симптомы паркинсонизма еще не появились).

• Мышечная ригидность очевидна при выраженном синдроме паркинсонизма, но может быть почти незаметной в начальных стадиях, особенно при дрожательной форме заболевания. Очень важно выявить хотя бы минимальную асимметрию тонуса в конечностях (асимметрия симптомов - характерный признак всех стадий болезни Паркинсона).

• Гипокинезия - облигатный симптом паркинсонизма любой этиологии. Впрочем, в начальных стадиях болезни Паркинсона она может быть незаметной для врача, поэтому для ее выявления применяют несложные, но очень демонстративные приемы (например, максимально быстрое сжимание пальцев в кулак и разжимание). Раньше всех гипокинезия проявляется в некоторых элементарных действиях, связанных с самообслуживанием пациента (чистка зубов, бритье у мужчин, застегивание мелких пуговиц, шнуровка ботинок и т.п.). Под гипокинезией понимают не только замедленность движений (брадики-незию), но и уменьшение их количества (олигокинезию), а также скорости, амплитуды и степени разнообразия двигательных актов. Страдают индивидуальный «язык тела», экспрессивный стиль в целом, в том числе речь, мимика, пластичность моторики.
• Постуральные нарушения часто появляются очень рано (например, характерная асимметрия вытянутых вперед рук), но начинают привлекать к себе внимание врача, когда достигают такой степени, что становятся дезадаптирующими (III стадия). В целом постуральные нарушения менее специфичны для болезни Паркинсона по сравнению с другими составляющими паркинсонической тетрады.

Предложены различные классификации синдрома паркинсонизма (дрожательные, дрожательно-ригидные, ригидно-дрожательные, акинетико-ригидные, смешанные). Все эти классификации нельзя назвать безупречными, и общепринятого подхода в этом вопросе в настоящее время не существует.

Помимо упомянутых главных проявлений паркинсонизма, при болезни Паркинсона возможно множество других симптомов, которые у отдельных больных могут выходить

в клинической картине на первый план и дезадаптировать пациента в не меньшей степени, чем основные двигательные нарушения. Речь идет о таких симптомах, как дизартрия и/или дисфагия, слюнотечение, запор, депрессия, деменция, нарушения сна, дизурические и сексуальные расстройства, боли, синдром беспокойных ног и др.

Анализируя клиническую картину болезни Паркинсона, необходимо помнить, что современная терапия способна настолько трансформировать привычные проявления заболевания, что иногда приходится прекращать лечение для того, чтобы подтвердить диагноз, оценить форму или стадию заболевания. Трансформация клинической картины обусловлена как позитивным влиянием дофаминергических препаратов, так и негативными ятрогенными (в том числе двигательными) осложнениями.

Большинство пациентов в настоящее время получают современные дофаминергические противопаркинсонические препараты, и клиническая картина заболевания чаще всего представляет «мозаику» разнообразных ятрогенных и «естественных» (т.е. присущих собственно болезни Паркинсона) симптомов. Необходимо четко различать эти варианты симптомов, так как их терапия принципиально различается.
Выделяют несколько стадий болезни Паркинсона, отражающих степень тяжести заболевания на данный момент. Наиболее распространена классификация стадий, предложенная Хёном и Яром (Hoehn, Yarh, 1967) (табл. 15.1). В последнее время выделяют еще терминальную (конечную) стадию болезни. Она соответствует IV (начало терминальной стадии) и V стадиям по шкале Хёна и Яра. Для болезни Паркинсона типично прогредиентное течение, однако темпы прогрессирования у отдельных пациентов значительно варьируют.

• Быстрый темп прогрессирования: переход от одной стадии к следующей в течение 2 лет или менее.

• Умеренный темп прогрессирования: переход в следующую стадию происходит медленнее чем за 2 года, но не более чем за 5 лет.

• Медленный темп прогрессирования: переход в каждую следующую стадию происходит в течение более 5 лет.

**Таблица 15.1.** Шкала Хёна и Яра

| **Стадия** | **Симптом** |
|---|---|
| 0 | Двигательные проявления отсутствуют |
| I | Односторонние проявления заболевания |
| II | Двусторонние симптомы без постуральных нарушений |
| | Умеренная постуральная неустойчивость, но пациент не нуждается в посторонней помощи |
| IV | Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии стоять без поддержки и даже передвигаться |
| V | При отсутствии посторонней помощи больной прикован к креслу или постели |

**диагностика**

Диагноз болезни Паркинсона устанавливают клинически. Разработаны унифицированные диагностические критерии (Gibb, Lees, 1988), согласно которым постановку диагноза болезни Паркинсона проводят в три этапа: распознавание синдрома паркинсонизма; поиск симптомов, исключающих болезнь Паркинсона; выявление симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Как показывает практический опыт, предложенные критерии обладают весьма высокой специфичностью и чувствительностью.

## Первый этап

Первый шаг в диагностике болезни Паркинсона - распознавание синдрома паркинсонизма и разграничение его со своими неврологическими и психопатологическими синдромами, напоминающими истинный паркинсонизм по тем или иными проявлениями, иначе говоря, на первом этапе проводят синдромаль-ную дифференциальную диагностику. Паркинсонизм считают истинным при наличии гипокинезии в сочетании как минимум с одним из следующих симптомов: мышечной ригидностью; тремором покоя 4-6 Гц; постуральной неустойчивостью, не связанной с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.

## Второй этап

Второй этап диагностики болезни Паркинсона предусматривает исключение других заболеваний, которые могут проявляться синдромом паркинсонизма (негативные критерии диагностики болезни Паркинсона). Критерии исключения болезни Паркинсона следующие.

• Анамнестические указания на повторные инсульты со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные ЧМТ или достоверный энцефалит.

• Окулогирные кризы.

• Лечение нейролептиками перед дебютом болезни.

• Длительная ремиссия.

• Строго односторонние проявления в течение более 3 лет.

• Надъядерный паралич взора.

• Мозжечковые симптомы.

• Раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности.

• Раннее появление выраженной деменции.

• Симптом Бабинского.

• Наличие опухоли головного мозга или открытой (сообщающейся) гидроцефалии.

• Отсутствие эффекта от больших доз леводопы (если исключена мальабсорбция).

• Интоксикация метил-фенил-тетрагидропиридином.

## Третий этап

Наконец, для повышения точности диагноза на третьем этапе проводят поиск симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Чтобы поставить достоверный диагноз болезни Паркинсона, необходимо наличие не менее трех критериев из перечисленных ниже.

• Начало болезни с односторонних проявлений.

• Наличие тремора покоя.

• Постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь.

• Хорошая реакция (70-100%) на леводопу.

• Прогрессирующее течение заболевания.

• Наличие выраженной дискинезии, индуцированной лево-допой.

• Сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более.

• Длительное течение заболевания (10 лет и более).

Следует помнить, что любой клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для постановки достоверного диагноза необходимо патоморфологическое исследование. Современные диагностические категории болезни Паркинсона представлены в табл. 15.2.

**Таблица 15.2.** Категории диагноза болезни Паркинсона

| Категория диагноза | Признаки |
|---|---|
| Возможная болезнь Паркинсона | Наличие как минимум двух кардинальных симптомов, одним из которых является акинезия, а другим - тремор или ригидность.<br>Прогрессирующее течение.<br>Отсутствие атипичных симптомов |
| Вероятная болезнь Паркинсона | Критерии возможной болезни Паркинсона, а также как минимум два из следующих признаков:<br>выраженное улучшение при приеме леводопы;<br>связанные с леводопой флюктуации двигательной симптоматики или вызванные приемом леводопы дискинезии;<br>асимметрия симптомов |

*Окончание табл. 15.2*

| Категории диагноза | Признаки |
|---|---|
| Достоверная болезнь Паркинсона | Критерии вероятной болезни Паркинсона.<br>Обнаружение дегенерации пигментированных нейронов черной субстанции при патоморфологическом исследовании; в оставшихся нейронах черной субстанции присутствуют тельца Леви; олигодендроглиальные включения отсутствуют |

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят между всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма: болезнью Паркинсона, вторичным паркинсонизмом, паркинсонизмом в рамках дегенеративных заболеваний («паркинсонизм плюс») и псевдопаркинсонизмом. На болезнь Паркинсона приходится приблизительно 80% всех случаев синдрома паркинсонизма.

Основные формы вторичного паркинсонизма - лекарственный, токсический, посттравматический, постэнцефалитический, при объемных процессах, сосудистый, при гидроцефалии, постгипоксический. По некоторым данным, среди вторичных форм доминируют лекарственный и токсический паркинсонизм, в то время как на сосудистый паркинсонизм приходится лишь 6-8%. Как правило, меньше всего диагностических затруднений возникает при посттравматическом паркинсонизме. Постэнцефалитический паркинсонизм в настоящее время наблюдают редко в связи с практически полным исчезновением энцефалита Экономо, в то же время нарастает частота случаев паркинсонизма на фоне ВИЧ-инфекции. В отечественной неврологической практике прослеживается гипердиагностика сосудистого паркинсонизма. Это связано с тем, что критерии его диагностики длительное время отсутствовали либо были ошибочными и лишь в последнее время приобретают более или менее унифицированный вид. Клиническая картина сосудистого паркинсонизма весьма характерна и существенно отличается от таковой при болезни Паркинсона; кроме того, при сосудистом паркинсонизме выявляют соответствующие изменения на МРТ. При всех случаях паркинсонизма, особенно гемипаркинсонизма (через стадию которого проходит и болезнь Паркинсона), необходима нейровизуализация, чтобы исключить опухолевую этиологию паркинсонизма. Клинические проявления нормотен-зивной гидроцефалии часто лишь напоминают паркинсонизм, однако в качестве ее осложнения описан и истинный синдром паркинсонизма.

В клинической практике чаще всего болезнь Паркинсона приходится дифференцировать от других дегенеративных заболеваний, относящихся к группе «паркинсонизм плюс» (множественная системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, комплекс паркинсонизм-БАС-деменция). Реже поводом для дифференциальной диагностики служат другие заболевания: болезнь Вильсона-Коновалова, эссенциальный тремор, болезнь Альцгеймера и др.

Следует подчеркнуть, что существуют определенные клинические особенности паркинсонизма, позволяющие сразу усомниться в диагнозе болезни Паркинсона. К этим особенностям можно отнести ранние падения, низкую эффективность лево-допы, симметричность двигательных нарушений, отсутствие тремора, раннее появление признаков периферической вегетативной недостаточности.

Таким образом, главные принципы дифференциальной диагностики при болезни Паркинсона заключаются, во-первых, в обязательном использовании вышеописанных «трехшаговых» диагностических критериев, во-вторых, в целенаправленном поиске симптомов, характерных для других заболеваний, таких как мозжечковые или пирамидные знаки, окулогирные кризы, парез взора вверх, синдром «чужой руки» и др.

## лечение

Основные направления лечения болезни Паркинсона предусматривают следующие мероприятия:

• лекарственную терапию (симптоматическую и нейропро-тективную);

• немедикаментозные методы лечения;

• медико-социальную реабилитацию;

• нейрохирургическое лечение.

Независимо от стадии заболевания современная концепция лечения болезни Паркинсона предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование (так называемая нейропро-текция), и создание новых, более эффективных препаратов симптоматической терапии. Последний подход считают в настоящее время основным.
Подходы к лечению существенно различаются на ранних и поздних этапах болезни Паркинсона, поэтому целесообразно рассмотреть их раздельно.

## Лечение в ранних стадиях заболевания

Впервые поставленный диагноз болезни Паркинсона не обязательно подразумевает немедленное начало какой бы то ни было лекарственной терапии. При решении вопроса о сроках начала лекарственной терапии следует проанализировать целый ряд обстоятельств:

• тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов);

• длительность заболевания и темп его прогрессирования;

• возраст больного;

• сопутствующие заболевания;

• «личные факторы» (характер профессиональной деятельности; семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье; особенности его отношения к симптомам, лечению; особенности личности, психическое состояние и др.).

Совокупность перечисленных выше факторов (их можно сгруппировать в объективные и субъективные) позволяет по возможности точно ответить на главный вопрос, важный для определения сроков начала лечения: какова степень функциональных нарушений у данного больного или, иначе говоря, влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность)? Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив его с пациентом.

Принципы лекарственной терапии болезни Паркинсона в значительной степени основаны на концепции дофаминерги-ческого дефицита, а также на современных представлениях о функционировании дофаминергического синапса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. В соответствии с этими принципами терапия болезни Паркинсона подразумевает использование лекарственных средств, которые увеличивают синтез дофамина в мозге; стимулируют выброс дофамина из пресинаптической терминали и блокируют его обратное поглощение пресинаптическими структурами; угнетают распад (катаболизм) дофамина; стимулируют постсинаптические дофаминовые рецепторы; препятствуют прогрессирующей гибели нейронов и замедляют прогрессирование заболевания.
Цель терапии заключается в восстановлении нарушенных функций с помощью минимальных эффективных доз (под восстановлением в данном случае понимают не полное купирование всех симптомов, а их достаточный регресс, позволяющий поддерживать бытовую и профессиональную деятельность).

К препаратам, традиционно применяемым в начальных стадиях болезни Паркинсона (I-II стадия по шкале Хёна и Яра), относятся амантадин, селективные ингибиторы МАО-В (раз-агилин - азилект* и др.) и агонисты дофаминовых рецепторов [прамипексол, пирибедил, ротиготин (ньюпро) и др.]. Указанные препараты применяют как в виде монотерапии (чаще), так и в виде различных комбинаций (реже). Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) в комбинации с леводо-пой в ранних стадиях болезни Паркинсона пока не применяют (хотя их эффективность и подтверждена в ряде исследований). В качестве монотерапии ингибиторы КОМТ не используются.

Все перечисленные лекарственные средства значительно уступают по эффективности препаратам леводопы, тем не менее они вполне подходят для лечения болезни Паркинсона на ранних этапах. При сравнении указанных препаратов друг с другом их терапевтическая активность кардинально не различается, хотя большинство агонистов дофаминовых рецепторов несколько более эффективны, чем амантадин и ингибиторы

МАО. Кроме того, агонисты дофаминовых рецепторов дольше сохраняют свою антипаркинсоническую активность и, что особенно важно, обеспечивают несколько лучший отдаленный прогноз, поэтому их обычно рассматривают в качестве препаратов выбора. Считается, что теоретически агонисты дофаминовых рецепторов в ранних стадиях болезни Паркинсона способны отсрочить назначение леводопы, а в поздних стадиях - уменьшить ее дозу. Это очень важные преимущества (хотя на практике удается решить, и то не всегда, лишь первую задачу, очень редко - вторую). К недостаткам агонистов дофаминовых рецепторов относят большое количество побочных эффектов (психические нарушения, ортостатическая гипотензия, язва желудка, вазоконстрикторный эффект, эритромелалгия, изменения в легких, ретроперитонеальный фиброз и др.), способность снижать чувствительность постсинаптических дофаминовых рецепторов и высокую стоимость.
Таким образом, при малой выраженности симптомов с минимальным снижением функциональных возможностей агонисты дофаминовых рецепторов можно и не назначать. В таких случаях вполне можно ограничиться назначением амантадина (или азилекта*), обладающих, помимо противопаркинсониче-ского, и нейропротективным действием. Тем не менее при большей выраженности клинических проявлений более оправдано назначение агониста дофаминовых рецепторов. Существует множество препаратов этой группы (бромокриптин, кабер-голин, прамипексол, пирибедил и др.), их терапевтическая активность если и различается, то в незначительной степени.

Монотерапия этими препаратами в ранних стадиях болезни Паркинсона реже приводит к моторным осложнениям (феномен «истощения дозы», дискинезии, быстрые флюктуации on-off) по сравнению с леводопой. При нарастании тяжести симптоматики рекомендуют увеличить дозу препарата, что обычно улучшает самочувствие больного. Тем не менее при дальнейшем прогрессировании с присоединением постуральных расстройств (III стадия) необходимо рассмотреть вопрос о назначении препаратов леводопы.

Четких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой, не существует. Принято считать, что следует избегать раннего назначения леводопы, так же как и быстрого увеличения ее дозы. Важно учитывать и возраст пациента. По возможности не следует начинать лечение леводопой пациентов моложе 60-70 лет. Напротив, у пожилых пациентов препаратом выбора даже в начальных стадиях заболевания считают препараты леводопы: леводопа + бенсеразид (мадопар*), леводопа + карбидопа (наком*), которые при необходимости комбинируют с агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО, ингибиторами КОМТ и др.

При подборе дозы леводопы ориентируются на эффект («откликаемость» пациента), улучшение показателей адапти-рованности в быту и профессиональной деятельности, переносимость. В целом главный и достаточный повод для любого увеличения дозы леводопы - ухудшение адаптированности больного на работе и в быту. Препараты

пролонгированного действия, содержащие леводопу, в ранних стадиях заболевания не имеют преимуществ перед стандартными формами.
Таким образом, по мере прогрессирования заболевания спектр используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется, причем в большинстве случаев используют комбинацию нескольких препаратов, тем более что они способны потенцировать эффект друг друга. На ранних и особенно на последующих этапах заболевания важно учитывать доминирующий в клинической картине симптом (акинезия, ригидность или тремор), причиняющий максимальные неудобства пациенту. В табл. 15.3 представлены данные об активности противопаркинсонических препаратов в отношении основных симптомов болезни Паркинсона.

Большинство специалистов сходятся во мнении, что в ранних стадиях болезни Паркинсона более предпочтительно применение агонистов дофаминовых рецепторов, к которым в последующем добавляют препараты леводопы. Такая стратегия обеспечивает несколько лучшие перспективы для некоторых больных, особенно молодого возраста. У пожилых пациентов или при наличии когнитивных нарушений, напротив, более предпочтительно применение леводопы. На выбор препарата влияют и сопутствующие заболевания. Например, при артериальной гипотензии применение агонистов дофаминовых рецепторов может быть нецелесообразным.

**Таблица 15.3.** Сравнительная эффективность антипаркинсонических препаратов в плане воздействия на основные симптомы болезни Паркинсона

| Симптом | Относительная эффективность лекарственных препаратов |
|---|---|
| Акинезия | Леводопа > агонисты дофаминовых рецепторов > амантадин > холинолитики > селегилин |
| Ригидность | Леводопа > агонисты дофаминовых рецепторов > холинолитики> амантадин > селегилин |
| Тремор покоя* | Леводопа > холинолитики > агонисты дофаминовых рецепторов > амантадин > селегилин |

* По отношению к тремору действия (постуральному и кинетическому) более эффективен пропранолол, который обычно сочетают с анти-паркинсоническими средствами. В целом все антипаркинсонические препараты менее эффективны по отношению к тремору, чем к акинетико-ригидному синдрому.

Холинолитики в настоящее время при болезни Паркинсона применяют редко из-за большого количества побочных эффектов (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запор, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.) и ограниченной эффективности.
Не рекомендуется назначать их пациентам старше 50-60 лет. Фактически холинолитики допустимо использовать только у пациентов молодого возраста на ранних этапах заболевания (с учетом их эффекта и переносимости).

## Лечение в поздних стадиях заболевания

Независимо от характера течения заболевания в процессе его прогрессирования и лечения обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Он характеризуется не только нарастанием уже присутствующих и хорошо

известных больному нарушений, но и появлением новых симптомов, многие из которых трудно поддаются терапии и в то же время оказывают чрезвычайно сильное стрессорное воздействие на пациента. Указанная отрицательная динамика клинических проявлений выражается еще и в том, что с течением времени изменяется привычный эффект леводопы, а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы.

Изменение реакции на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флюктуации симптомов и падения эффективности терапии. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. Повторное введение леводопы обусловливает периодическую («пульсирующую») стимуляцию рецепторов, что в условиях их гиперчувствительности приводит к возникновению периодических дискинезий.

Усиление прежних симптомов и появление новых ятрогенных и неятрогенных проявлений прогрессирующего заболевания создают сложную картину патоморфоза болезни Паркинсона (табл. 15.4), отдельные компоненты которой имеют принципиально разное происхождение и требуют дифференцированного терапевтического подхода, что существенно усложняет тактику ведения больных.

**Таблица 15.4.** Основные проблемы терапии в поздних стадиях болезни Паркинсона

| **Ятрогенные осложнения** | **Неятрогенные осложнения** |
|---|---|
| Падение эффективности дофаминергической терапии | Аксиальные постуральные нарушения |
| Снижение порога появления побочных эффектов | Расстройства сфинктеров |
| Флюктуации немоторных симптомов | Дизартрия |
| Психические нарушения | Когнитивные и аффективные нарушения |
| | Периферическая вегетативная недостаточность |

## Снижение эффективности терапии

Снижение эффективности терапии проявляется весьма характерным образом. Если в начале лечения больной ощущает равномерное улучшение состояния в течение дня, то с течением времени он начинает замечать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия и время действия каждой принятой дозы постепенно укорачивается (феномен «изнашивания» - wearing-off). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приемом он ощущает резкое ухудшение самочувствия, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма.

И если в начале лечения эффект препаратов был вполне стабильным в течение всего дня, то в дальнейшем он становится флюктуирующим и фрагментарным. Формируется феномен «включения-выключения» (on-off). Чтобы устранить эти колебания самочувствия и поддержать эффект терапии на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приемами препарата. Такая тактика в

конце концов вынуждает его повышать суточную дозу препарата, что, в свою очередь, запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых становятся трудно преодолимыми или даже «тупиковыми».

Фактически возможности преодолеть эту ситуацию весьма ограничены. Если суточная доза не очень большая и отсутствуют побочные эффекты, реальная помощь заключается в назначении дополнительной дозы леводопы, что позволяет сократить интервалы между приемами препарата и предотвратить возникновение феномена изнашивания. Альтернативный подход - добавление в схему лечения ингибитора КОМТ или перевод пациента на терапию препаратом сталево*. Другие подходы (назначение пролонгированных форм леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов или ингибиторов МАО) менее эффективны.
Причины постепенного снижения эффективности дофами-нергической терапии по мере прогрессирования заболевания окончательно не выяснены. Высказано несколько предположений. Формирование стриарной дофаминовой недостаточности обычно сопровождается компенсаторными изменениями. Считают, что оставшиеся сохранными пресинаптические нигро-стриарные нейроны образуют и высвобождают повышенное количество дофамина. Постсинаптические рецепторы становятся гиперчувствительными к дофамину. Благодаря этим изменениям поддерживается функциональная активность синапса. Постоянное введение леводопы может нарушать указанные компенсаторные механизмы и является одной из возможных причин, снижающих эффективность лечения. Показано, что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопу, количество соответствующих дофаминовых рецепторов больше, чем у здоровых (формирование феномена денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение леводопы приводит к нежелательному уменьшению количества рецепторов (феномен десенситизации дофаминовых рецепторов). Еще одна возможная причина снижения эффективности терапии заключается в уменьшении способности оставшихся нигральных нейронов к синтезу дофамина. Кроме того, имеют значение конкурентные взаимоотношения между леводопой и другими аминокислотами (лейцин, изолейцин, валин) за транспорт в кишечнике и перенос через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и изменениями в кинетике доставляемого к рецепторам дофамина.

## Побочные эффекты терапии

Снижение порога чувствительности к некоторым побочным эффектам проявляется, в частности, тенденцией к образованию оральных (или других) гиперкинезов на фоне симптомов гипокинезии. При этом у больного в клинической картине парадоксальным образом сочетаются симптомы дефицита дофамина (гипокинезия) и его относительной избыточности (оральные гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Фактически складывается тупиковая ситуация, поскольку для лечения

гипокинезии и гиперкинезов необходимы средства противоположного (т.е. взаимоисключающего) действия.
В этой ситуации снижение дозы леводопы приводит только к временному устранению гиперкинеза. Спустя какое-то время оральный гиперкинез появляется вновь, несмотря на уменьшение дозы. При необходимости же повышения дозы эта локальная дискинезия может превратиться в генерализованный хореический гиперкинез, который начинает замещать типичные проявления паркинсонизма.

К наиболее типичным и трудным в терапевтическом отношении сложностям длительного лечения паркинсонизма относятся ортостатическая гипотензия, психические нарушения и колебания симптомов с дискинезиями.

## Ортостатическая артериальная гипотензия

Ортостатическая (постуральная) артериальная гипотензия чаще возникает на ранних этапах болезни, но может развиться и в поздних стадиях, особенно при увеличении дозы леводопы или дополнительном назначении агонистов дофаминовых рецепторов. Гипотензия обычно проявляется более или менее острым снижением АД вскоре после приема препарата лево-допы. Липотимические состояния и обмороки возникают при переходе из горизонтального или сидячего положения в вертикальное. Поскольку среди больных паркинсонизмом преобладают люди зрелого и пожилого возраста, часто страдающие атеросклерозом, такие падения АД переносятся ими очень тяжело и могут даже представлять определенную опасность. Поскольку ортостатическую гипотензию могут вызывать как препараты леводопы, так и агонисты дофаминовых рецепторов, в первую очередь нужно выяснить, какой именно препарат обусловил развитие такого осложнения. Для этого последовательно отменяют (и повторно назначают при необходимости) каждый из препаратов. Обычно пациент без труда замечает, какой именно препарат вызывает головокружение. После выявления искомого препарата не обязательно отменять его полностью. Нередко для устранения ортостатической гипотензии достаточно уменьшить разовую дозу. При необходимости можно дополнительно назначить α-адреномиметик (эфедрин), ингибиторы МАО и другие вазотонические препараты. Можно также посоветовать больному после каждого приема препарата пребывать в положении лежа в течение 1-2 ч. Реже приходится прибегать к тугому бинтованию нижних конечностей и тазового пояса. Существуют данные об эффективности блокатора периферических дофаминовых рецепторов домперидона.

Из сказанного следует, что при появлении побочных эффектов стратегически правильнее не отменять препарат, а попытаться адаптировать к нему больного. Осуществлять данный принцип на практике весьма сложно: это требует терпения и тесного сотрудничества с пациентом. Такой «принцип поиска компромисса» продиктован жизненной необходимостью, безвыходностью положения, в котором

оказался больной, и применим также ко многим другим трудным ситуациям, часто возникающим в процессе длительного лечения паркинсонизма.

## Психические нарушения

Психические нарушения при паркинсонизме могут проявляться выраженной тревогой, ажитацией, депрессией, апатией, галлюцинациями (чаще зрительными), спутанностью, а также бредом, разнообразными поведенческими и другими психическими (в том числе психотическими) расстройствами. Большинство грубых психических нарушений (кроме деменции) при болезни Паркинсона, как правило, индуцируются терапией, т.е. являются ятрогенными.

Вызывать психические нарушения способны все антипар-кинсонические препараты, но особенно активны в этом отношении дофаминомиметики (в том числе агонисты дофаминовых рецепторов) и холинолитики. Дофаминомиметики усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в нигростриар-ной системе, но и во всем мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих дофаминовые рецепторы. Избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов (особенно при их гиперчувствительности) способна спровоцировать грубые психотические расстройства. Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции часто становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдают практически у всех больных, длительно принимающих дофаминомиметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам (точнее, во время спонтанных ночных пробуждений). При этом зрительные галлюцинации возникают только в момент перехода от сна к бодрствованию и поэтому бывают весьма кратковременными. Эти расстройства имеют и определенное прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования. Не менее типично появление ярких, запоминающихся сновидений. Все указанные нарушения усиливаются со временем. Рано или поздно к ним присоединяются психические нарушения в состоянии бодрствования, что является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно когда они сопровождаются деменцией. Такие больные вообще плохо поддаются какому бы то ни было лечению. Выраженные и постоянные психические нарушения отражают, по-видимому, распространение атрофически-дегенеративного процесса в мозге, т.е. ту стадию заболевания, когда потенциальные возможности терапии становятся минимальными.

Терапию указанных психических расстройств следует проводить совместно с психиатром. Следует отметить, что механизм действия классических антипсихотических препаратов (нейролептиков) связан с блокадой дофаминовых рецепторов. Их блокада в лимбических структурах мозга (с гиперчувствительностью которых связывают

патогенез некоторых психозов) купирует психотические проявления, однако блокада дофаминовых рецепторов в нигростриарной системе усугубляет проявления паркинсонизма. Поэтому, если без назначения антипсихотических препаратов обойтись не удается, следует использовать нейролептики с минимально выраженными экстрапирамидными побочными эффектами (хлорпротиксен), а также атипичные нейролептики (тиаприд, клозапин, оланзапин).

Впрочем, не следует сразу начинать лечение с этих препаратов. Сначала следует выяснить, какой из назначенных больному препаратов спровоцировал психические нарушения. Как обычно, этот вопрос решают последовательной отменой (с повторным назначением при необходимости) всех препаратов, потенциально способных вызвать психические расстройства. После выяснения этого вопроса опять же не обязательно полностью отменять соответствующее лекарственное средство. Нередко можно ограничиться снижением его дозы. Если это мероприятие не оказывает должного эффекта, рекомендуют полностью отменить препарат на 3-7 дней (при этом следует соблюдать осторожность, так как в поздних стадиях отмена препаратов леводопы сопряжена с риском развития так называемой острой акинезии). Если же и эта мера не дает ожидаемого эффекта, то остается последняя возможность - назначение перечисленных выше нейролептиков в минимальных дозах.

Иногда достаточно устранить тревогу и страх, провоцирующие более грубые психические нарушения. Применяемые с этой целью транквилизаторы и антидепрессанты могут предотвратить более серьезные психические расстройства у отдельных больных.

Лекарственные дискинезии

Лекарственные дискинезии (и сопутствующие флюктуации двигательного дефекта) представляют другую типичную и довольно сложную терапевтическую проблему. Флюктуации двигательного дефицита и дискинезии часто не просто сосуществуют у одного и того же больного, но и определенным образом совпадают во времени: лекарственные дискинезии могут совпадать с началом действия препарата либо проявляться на высоте его действия или даже в конце лечебного эффекта, когда концентрация препарата в крови начинает снижаться.

Насильственные движения могут быть представлены хореическими, дистоническими, баллистическими, миоклонически-ми и смешанными гиперкинезами, а также стереотипиями. Непроизвольные движения при длительной терапии леводопой возникают у 30-80% больных. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма. Существует несколько классификаций лекарственных дискинезий при паркинсонизме, построенных на разных принципах. С клинической точки зрения удобна

классификация, предусматривающая три основных варианта: «дискинезии пика дозы», «двухфазные дискинезии» и «дискинезии периода выключения».

• Дискинезии пика дозы (дискинезии периода включения, дискинезии on-периода) появляются, когда влияние отдельной дозы леводопы на симптомы паркинсонизма становится максимальным. Дискинезия пика дозы - самый типичный вариант лекарственных дискинезий при паркинсонизме. Она уменьшается в состоянии покоя и нарастает в ситуации стресса или при произвольных движениях.

• Двухфазная дискинезия проявляется хореическими, дистоническими или баллистическими движениями, а также смешанными гиперкинезами, возникающими в начале и конце клинического эффекта леводопы. Они выражены минимально или отсутствуют, когда состояние моторных функций у пациента наилучшее. Дискинезия этого типа может быть крайне мучительной. К тому же она иногда сопровождается вегетативными расстройствами, вплоть до сердечной аритмии (описаны даже случаи смертельного исхода).

• Дистония периода выключения (дистония off-периода) проявляется статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. Дистония периода выключения возникает при уменьшении эффекта отдельной дозы леводопы (дистония конца дозы) или при полном прекращении ее действия (что часто наблюдают ночью - дистония раннего утра). Последний феномен наблюдают при утреннем пробуждении, когда больной либо еще в постели, либо проснулся, но не успел принять первую дозу препарата. Дистония раннего утра проявляется только в ногах, легко провоцируется ходьбой и, как правило, сопровождается болью. Дистония периода выключения обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают, и иногда может сопровождаться миоклоническими подергиваниями, хореическими движениями или тремором.

Редкий побочный эффект длительного лечения леводопой - миоклонус. Иногда этот феномен заключается в усилении физиологических миоклоний сна. При этом пациент может просыпаться от сильного вздрагивания. Эти вздрагивания в ногах нередко приближаются по своей клинической феноменологии к синдрому «беспокойных ног» в его классическом варианте, который также описан в качестве побочного эффекта леводопы. Акатизия у пациентов с болезнью Паркинсона может предшествовать терапии леводопой, но чаще появляется в процессе такого лечения и иногда усиливается в ответ на каждую отдельную дозу препарата. Стереотипии (например, кивательные движения головой) - редкое осложнение заместительной терапии; двигательным рисунком они мало отличаются от стереотипий при психических заболеваниях или стереотипий, вызванных нейролептиками.

Флюктуации двигательного дефекта в процессе длительной заместительной терапии паркинсонизма нередко приобретают, как уже говорилось, чисто гипокинетический характер. К этой группе симптомов относят акинезию раннего утра, двухфазную акинезию, акинезию пика дозы, а также нарастание гипокинезии при ослаблении лечебного эффекта отдельной дозы леводо-пы (феномен изнашивания). Клинические проявления гипокинетических состояний ничем не отличаются от гипокинезии, не связанной с лечением, и могут затрагивать любые двигательные функции, включая разнообразные движения в процессе самообслуживания, а также ходьбу, речь и письмо.

Перечисленные выше флюктуации двигательного дефекта относят к так называемым предсказуемым побочным явлениям, так как они связаны со временем введения препарата и поэтому могут быть скорректированы путем изменения этого времени. В то же время у некоторых больных развиваются непредсказуемые колебания, не связанные со временем введения препарата, которые невозможно прогнозировать. К таким двигательным симптомам относят определенный (классический) вариант синдрома «включения-выключения» (on-off-syndrome), при котором внезапно наступают и повторяются в случайном порядке состояния акинеза, резко сменяющиеся дискинезиями, а также феномен jo-jo-ing. В последнем случае у больного появляются эпизоды ярко выраженного генерализованного гиперкинеза, напоминающего движения «чертика на ниточке»: они абсолютно непредсказуемы во времени и не зависят от режима введения лекарственных препаратов.

В настоящее время накапливаются клинические наблюдения, в которых, кроме двигательных колебаний, описывают и другие («немоторные») флюктуации, касающиеся сенсорных (боли, парестезии, гипестезии), вегетативных (сердечно-сосудистые, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузыр-ные, желудочно-кишечные и др.) и даже эмоционально-когнитивных (галлюцинации, тревога, паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.) нарушений. Выраженность этих расстройств обычно нарастает, когда ослабевает действие отдельной дозы препарата (немоторные синдромы периода выключения), и уменьшается или исчезает после введения очередной дозы. Особо следует выделить состояние, названное острой акинезией. Клинически оно похоже на нейролептический злокачественный синдром и обычно развивается при внезапной отмене препаратов леводопы. Лечение острой акинезии включает инъекции амантадина, апоморфина, купирование коморбидных расстройств и осложнений.
Большинство лекарственных дискинезий возникает на высоте действия препарата, что объясняется избыточной стимуляцией гиперчувствительных дофаминовых рецепторов (дискинезии на пике дозы). Самый надежный подход к их устранению - уменьшение разовой дозы леводопы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии,

необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный прием малых доз леводопы является одним из простых способов предотвращения

флюктуаций и дискинезий этого типа. Для купирования дис-кинезий на пике дозы также применяют ГАМК-эргические препараты (клоназепам, реже баклофен или вальпроевую кислоту в обычных дозах). Хороший лечебный эффект может оказать тиа-прид или клозапин. Реже применяют метилдопу, а также пиридоксин. Последний препарат иногда используют для лечения оральных гиперкинезов, вызванных леводопой. Клинического улучшения удается достичь только при использовании очень высоких доз пиридоксина (1000 мг/сут и больше перорально), что сопряжено с риском токсического действия (особенно на периферическую нервную систему) и требует большой осторожности. При дискинезии на пике дозы возможно также применение ботулотоксина, антагонистов глутамата; иногда прибегают и к стереотаксическому вмешательству. Больному рекомендуют не принимать леводопу натощак.

Синдромы периода выключения связаны со снижением концентрации леводопы в плазме; следовательно, основной принцип их коррекции - пролонгирование лечебного эффекта препарата. Для достижения указанной цели применяют агонисты дофаминовых рецепторов (период их полужизни больше, чем у леводопы), селективные ингибиторы МаО-В (азилект*) и, наконец, пролонгированные препараты леводопы, например леводопа + бенсеразид. В качестве вспомогательных препаратов можно использовать холинолитики, бензодиазепины и другие препараты, применяемые для лечения различных форм дис-кинезий (в том числе и упомянутые выше атипичные нейролептики).
Двухфазные дискинезии устранить полностью удается редко. Чаще используют пролонгированные препараты леводопы, ботулотоксин, хирургическое лечение.

Дистония раннего утра, крайний вариант дистонии периода выключения, труднее поддается коррекции. Этот синдром, как и акинезия раннего утра, развивается на фоне минимальной концентрации леводопы (перед первым утренним приемом препарата), поэтому для их устранения назначают дополнительную (вечернюю или ночную) дозу или перераспределяют прежнюю суточную дозу таким образом, чтобы последний прием препарата был максимально приближен к ночному времени. Также показаны холинолитики в малых или средних дозах, препараты лития, баклофен, а также препараты леводопы пролонгированного действия.

Еще одна проблема поздних стадий болезни Паркинсона - так называемая несостоятельность дозы. Этим термином обозначают случаи, когда отсутствует эффект от принятой дозы леводопы. Феномен «отсроченной дозы» - увеличение интервала до начала действия введенной дозы. Оба феномена часто связаны с плохим опорожнением желудка и могут быть устранены введением растворимой формы леводопы. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать,

меняя время приема препарата по отношению к пище. Леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и ее всасывание зависит от скорости прохождения через желудок. Прием леводопы после приема пищи вызывает отсроченную и более слабую реакцию (по сравнению с приемом препарата за 20 мин до еды).

В целом следует отметить, что лекарственные дискинезии легче предотвратить или отсрочить, чем устранить. Этим объясняется повышенный интерес к использованию агонистов дофаминовых рецепторов. Как уже указывалось, эти препараты обладают очень важными преимуществами: в частности, они позволяют отсрочить назначение леводопы в ранних стадиях болезни и в ряде случаев уменьшить ее дозу в поздних стадиях. На практике это действительно уменьшает риск лекарственных дискинезий.
Дискинезии, появившиеся на фоне флюктуаций, всегда строго определенным способом связаны с колебаниями моторного дефекта («моторного ответа»). Согласно господствующей точке зрения, ключевым фактором в развитии двигательных осложнений при лечении леводопой считают пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов. Следовательно, для их предотвращения необходимы прежде всего дофаминергические препараты с более длительным периодом полужизни, обеспечивающие не пульсирующую, а постоянную непрерывную (т.е. максимально приближенную к физиологической) стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов.

Неоднократно предпринимались попытки создания таких препаратов (ингибиторы МАО, агонисты дофаминовых рецепторов, пролонгированные формы леводопы и др.). В настоящее время применяется сталево* - трехкомпонентный препарат, содержащий энтакапон, карбидопу и леводопу. Наилучшие результаты при использовании сталево* отмечены у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания и феноменом истощения дозы. В поздних стадиях заболевания сталево*, как и все другие препараты леводопы, становится менее эффективным. Сталево* следует назначать, как только становится клинически очевидной меньшая продолжительность действия отдельной дозы леводопы. В последние годы на наш рынок лекарственных средств пришла новая технология - эндоскопическая гастротомия с установкой дуоденального зонда, через которую с помощью индивидуально программируемой помпы непрерывно подается требуемое количество леводопы/карбидопы. Эта система для инфузии носит название «Дуодопа». Она обеспечивает практически постоянный уровень леводопы в плазме крови и не допускает его «пульсирующих» колебаний.

Самой типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий болезни Паркинсона является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, в поздних стадиях заболевания, независимо от используемых препаратов, неизбежно возникает дилемма: требующееся увеличение дозы лево-допы приводит к нарастанию дискинезии, а ее снижение - к увеличению гипокинезии. В этой трудной ситуации не

остается ничего иного, кроме как достичь оптимального для каждого отдельного больного баланса между дискинезиями и периодом выключения. Следует помнить, что в большинстве случаев более выраженное дезадаптирующее действие на больного оказывает обездвиженность, а не дискинезии.
Преодоление сложностей, возникающих в поздних стадиях болезни Паркинсона, осложняет то обстоятельство, что они обусловлены разными механизмами, часть которых не поддается терапевтической коррекции. В основе, например, гипокинезии лежит прогрессирующий дефицит дофамина в мозге. Теоретически применение дофаминомиметиков должно оказывать только положительный эффект. Тем не менее оказалось, что их длительное введение при гемипаркинсонизме снижает чувствительность рецепторов не только в пораженном, но и в интакт-ном полушарии, что может неблагоприятно сказаться на гипокинетических проявлениях этого прогрессирующего заболевания.

Такие симптомы, как феномен включения-выключения, дискинезии, болезненные спазмы стопы, имеют совершенно другой генез, а именно относительную избыточность дофамина (гиперчувствительность дофаминовых рецепторов), препятствовать которой в этой ситуации очень трудно.

Приступы застывания, пропульсии и падения нередко выходят в клинической картине болезни на первый план и почти не поддаются терапии. Эти симптомы, согласно современным представлениям, находятся не под дофаминергическим контролем (изменение доз дофаминомиметиков не влияет на их выраженность), а под контролем норадренергических механизмов мозга, адекватная лекарственная коррекция которых в настоящее время невозможна.

Некоторые психические нарушения, особенно деменция, и вегетативные расстройства могут быть связаны в большей степени с продолжающимся прогрессированием заболевания и вовлечением все новых и новых нейронных систем головного и спинного мозга. Патогенез болезни Паркинсона связан не только с дефицитом дофамина в мозге. Показано, что в реализации отдельных симптомов болезни Паркинсона могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-эргические, холинергические и пептидергические биохимические системы, возможности коррекции которых пока весьма ограничены. В частности, к таким симптомам относятся постуральные нарушения (дисбазия, падения), нарушения речи, психические расстройства (деменция, депрессия), нарушения сна, периферическая вегетативная недостаточность, сенсорные феномены и др.

## Нейропротективная терапия

Нейропротекция особенно актуальна в ранних стадиях. Полагают, что нейропротективным действием обладают препараты, улучшающие функции

митохондрий (коэнзим Q*); разагилин и другие ингибиторы МАО-В; антагонисты NMDA-рецепторов (амантадин); некоторые агонисты дофаминовых рецепторов и др.

## Дополнительная симптоматическая терапия

Как уже упоминалось ранее, помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии: депрессия, симптомы периферической вегетативной недостаточности, дизартрия, расстройства поведения, связанные с быстрым сном, сиалорея, пароксизмы профузного гипергидроза, тремор действия, дневная сонливость, инсомния, болевой синдром, запор, постуральные нарушения и падения, синдром «беспокойных ног».

Для лечения указанных нарушений используют традиционную симптоматическую терапию.

• При депрессии чаще всего назначают трициклические антидепрессанты (с учетом противопоказаний) или ингибиторы обратного захвата серотонина. За рубежом с этой целью используют также электросудорожную терапию, которая обладает и антипаркинсоническим действием.

• При развитии деменции необходимо немедленно отменить антихолинергические средства. Применяют центральные антихолинэстеразные препараты, хотя их эффективность низкая.

• Уменьшения дизартрии достигают, назначая клоназепам и используя логопедические приемы. Иногда полезна коррекция антипаркинсонической терапии.

• Избыточное слюнотечение можно устранить холиноли-тиками, ботулотоксином, перевязкой слюнного протока, пересечением *chorda tympani*. Описан лечебный эффект лучевой терапии на область слюнных желез.
• При треморе действия применяют β-адреноблокаторы, примидон и клоназепам.

• При запоре рекомендуют макрогол, который не метаболизи-руется, безопасен и не имеет побочных эффектов. При усилении запора возможна временная комбинация нескольких средств (например, препараты сенны, вазелиновое масло*, макрогол, размягчающие свечи, обильное питье, увеличение объема принимаемой пищи, клизмы и т.д.).

• Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием препаратов леводопы, НПВП и иногда миорелаксантов.

• При синдроме «беспокойных ног» в зависимости от его генеза применяют препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов или клоназепам.

• Нарушения поведения, связанные с быстрым сном, поддаются коррекции клоназепамом. Целесообразна верификация синдрома с помощью полисомнографии и видеомониторинга.

• При профузном гипергидрозе применяют β-адренобло-каторы, холинолитики или ботулотоксин.

• Для устранения нарушений сна необходимо оптимизировать антипаркинсоническую терапию, обучить пациента правилам гигиены сна, при необходимости использовать снотворные препараты.

• Для устранения симптомов периферической вегетативной недостаточности (ортостатическая гипотензия, нарушения функции мочевого пузыря, нарушения сексуальных функций и т.д.) применяют традиционные методы лечения. Так, при ортостатической гипотензии используют мидодрин, синтетические минералокортикоиды, α-адреномиметики (с осторожностью). Показаны кофеин, богатая солью диета и другие средства.

## Немедикаментозные методы лечения

В настоящее время разработаны и апробированы разнообразные нелекарственные подходы к лечению и реабилитации больных в ранних стадиях и на этапе прогрессирующего паркинсонизма. Некоторые из этих рекомендаций применимы и в поздних стадиях болезни Паркинсона. Используют такие методы, как модификация диеты, фототерапия, депривация сна, электросудорожная терапия, ТКМС, разнообразные программы по использованию физической активности, хирургическое лечение, в том числе глубокая стимуляция мозга, психотерапия, методы «модификации окружающей среды в целях безопасности и комфорта» и др.

Важное значение имеет адекватная физическая активность. В ранних стадиях заболевания применяют физические нагрузки, уровень которых может быть весьма высоким и предполагает преодоление внешних препятствий:

• ходьбу через дверной проем;

• танцы (все формы);

• игры с мячом;

• передвижение по пересеченной местности (в том числе на лыжах);

• хорошо структурированную, «мягкую» аэробику.

На более поздних этапах физическая нагрузка должна быть строго дозированной и менее интенсивной:

• обычная ходьба;

• ходьба на месте;

• занятия на тренажерах (например, имитация гребли);

• упражнения для стоп и подъем по ступенькам;

• плавание.

Основные двигательные симптомы, на уменьшение которых направлен тренинг, включают ригидность, гипокинезию, нарушения походки, нарушения устойчивости и позы, подвижность в постели. Превентивно применяются также дыхательные упражнения (для поздних стадий болезни типична гиповентиляция со всеми вытекающими из нее негативными последствиями).

Функциональный тренинг, включающий манипуляции с окружающими предметами, ритмическая физическая нагрузка и др. уменьшают не только гипокинезию, ригидность и походку, но и улучшают когнитивные функции и настроение.

## Лечение при конечных стадиях заболевания

При переходе болезни Паркинсона в конечную стадию спектр и характер расстройств начинают смещаться в сторону более дезадаптирующих симптомов (дисфагия, приводящая к нарушению питания и снижению массы тела; нарушения речи; выраженный запор; нейрогенный мочевой пузырь; осложнения, связанные с иммобилизацией, - пневмония, уросепсис; тромбоз вен; сонные апноэ; психические нарушения: деменция, депрессия, спутанность; повреждения при падениях; боли и парестезии в спине и конечностях).
Необходим комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на то, чтобы обеспечить максимально удобные условия для повседневной бытовой деятельности больного, важное место отводят также психологической и социальной поддержке.

В терминальной стадии болезни Паркинсона основные сложности связаны с кахексией, утратой способности самостоятельно стоять и ходить, необходимостью постоянного постороннего ухода.

Паллиативную помощь в терминальной стадии определяют как «систему мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных и их близких, столкнувшихся с жизнеугрожаю-щим заболеванием, путем предупреждения и облегчения боли и других физических, психосоциальных и духовных проблем». В целом система мероприятий аналогична таковой при других тяжелых заболеваниях в их конечной стадии (БАС, болезнь Альцгеймера, онкологические заболевания и др.) и предусматривает мультидисциплинарную помощь (врачи многих специальностей, логопеды, психологи, социальные работники и др.); в этом процессе принимают участие также представители общественных и религиозных организаций, хосписная служба. Как показывает зарубежный опыт, именно такой комплекс согласованных

мероприятий способен обеспечить пациенту и его родственникам адекватное разрешение возникающих вопросов.

Необходимо помнить, что болезнь Паркинсона в поздних стадиях становится тяжелым бременем не только (и не столько) для самого пациента, но и для его ближайших родственников, у которых нередко появляются те или иные симптомы дезадаптации, требующие терапевтической, а иногда и специализированной помощи. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий в семье больного.

## Хирургическое лечение

Вопрос о хирургическом лечении болезни Паркинсона обычно становится актуальным в поздних стадиях заболевания, когда фармакотерапия теряет свою эффективность. Тем не менее при дрожательных формах болезни Паркинсона и низкой эффективности лекарственной терапии целесообразно проведение нейрохирургического лечения в ранних стадиях (т.е. в более молодом возрасте, до появления соматических противопоказаний к операции). Применяют стереотаксическую деструкцию вентролатерального ядра таламуса или субталамического ядра, а также глубокую стимуляцию мозга. При выраженном акине-тико-ригидном синдроме более показана паллидотомия, а также глубокая стимуляция бледного шара или субталамического ядра. Трансплантация эмбриональных мезэнцефальных дофа-минсодержащих клеток для лечения болезни Паркинсона, как и терапия стволовыми клетками, в настоящее время остается экспериментальным методом.

# Глава 16. Заболевания вегетативной нервной системы

## классификация вегетативных расстройств

Вегетативные нарушения бывают результатом поражения вегетативной нервной системы на разных уровнях различными патологическими процессами. Классификация вегетативных расстройств до сих пор находится в стадии активной разработки и пока не может претендовать на полноту и завершенность. Академик А.М. Вейн и соавт. (1991) разработали дихотомическую классификацию вегетативных нарушений (разделение на сегментарные и надсегментарные расстройства, а также на первичные и вторичные расстройства в зависимости от этиологии). Эта классификация стала важным этапом изучения патологии вегетативной нервной системы в России.

Международным признанием в настоящее время пользуется классификация, разработанная Американским обществом по изучению автономной нервной системы. Согласно этой классификации выделяют такие виды расстройств:

• катехоламиновые расстройства;

• центральные вегетативные расстройства:

= мультисистемная атрофия - синдром Шая-Дрейджера;

= изолированная (чистая) вегетативная недостаточность;

= болезнь Паркинсона;

• расстройства ортостатической толерантности:

= ортостатическая гипотензия;

= синдром постуральной тахикардии;

= нейрогенно обусловленные синкопе (вегетативные синкопе);

• периферические вегетативные расстройства (вегетативные невропатии):

= СГБ;

= диабетические вегетативные нарушения;

= семейная дизавтономия;

• другие состояния.

## катехоламиновые расстройства

Катехоламины - группа биогенных аминов (допамин, нор-эпинефрин - норадреналин*, эпинефрин - адреналин*), выполняющих роль нейрональных трансмиттеров. Нарушение баланса катехоламинов может быть причиной вегетативной дисфункции, проявляющейся в основном в сфере регуляции системного АД. Большинство

катехоламиновых расстройств относят к группе гормонально-активных опухолей и генетических нарушений синтеза катехоламинов (наследственно обусловленный дефицит допамин-β-гидроксилазы, феохромоцитома, нейробласто-ма, хемодектома и синдром семейной параганглиомы, дефицит тетрагидробиоптерина, дефицит ароматической L-аминоацид-декарбоксилазы, заболевание Менкеса, нарушения метаболизма допамина и др.). Барорефлекторная несостоятельность также рассматривается в ряду этих заболеваний.

## Барорефлекторная несостоятельность

Барорефлекс играет приоритетную роль в регуляции АД. Билатеральное повреждение структур афферентной дуги баро-рефлекса приводит к барорефлекторной несостоятельности. У большинства больных с этим заболеванием повреждение афферентной дуги барорефлекса ассоциируется с повреждением эфферентных нейронов блуждающего нерва.

## Этиология

Барорефлекторная несостоятельность возникает у людей, страдающих эссенциальной гипертензией, неконтролируемой тяжелой гипертензией и (реже) при поражении языкоглоточного и блуждающего нервов. Этиологические факторы могут включать оперативное вмешательство, облучение по поводу рака горла, повторные травмы шеи. Барорефлекторная несостоятельность описана у больных с семейной параганглиомой. Билатеральное повреждение ядер солитарного тракта (важнейшего реле переключения афферентной вегетативной импуль-сации) при дегенеративных заболеваниях нервной системы - редкая причина барорефлекторной несостоятельности. Но у большинства больных, страдающих этим заболеванием, этиология остается неизвестной.

## Клиническая картина

Основной симптом барорефлекторной несостоятельности - тяжелая артериальная гипертензия постоянного или эпизодического течения. Но даже при постоянной гипертензии АД характеризуется высокой степенью вариабельности. Оно может достигать 170-280/110-135 мм рт.ст. Гипертензивные эпизоды обычно сопровождаются тахикардией. Больные могут испытывать ощущение жара, пульсации, потливость, головную боль. Триггерными факторами подъемов давления бывают психологический стресс, физическое напряжение, боль. В то же время у меньшей части пациентов возникают эпизоды артериальной гипотензии и брадикардии. Спонтанные артериальная гипотензия и брадикардия - признак селективной барорефлекторной недостаточности. Гипотензивные эпизоды могут появляться, когда больной пребывает в покое и кортикальные влияния на барорефлекторную дугу уменьшаются. При глубокой артериальной гипотензии пациенты могут испытывать пресинко-пальные симптомы. Ортостатическая гипотензия нехарактерна для барорефлекторной

несостоятельности. Гипотензия у этой категории больных может возникать после приема стандартной дозы антигипертензивных препаратов (вазодилататоры, диуретики, симпатолитики).
Заболевание развивается внезапно или (чаще) градуирован-но. Внезапное начало характерно для барорефлекторной несостоятельности, связанной с патологией шеи (операция, травма). Более градуированное начало барорефлекторной несостоятельности отмечают у больных, структуры шеи которых подвергаются радиационной терапии.

Дифференциальную диагностику следует проводить с феох-ромоцитомой, паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством, гипертиреозом, алкогольной или наркотической зависимостью. Диагностика базируется на отсутствии брадикардии в ответ на прессорные агенты или тахикардии в ответ на прием вазодилататора.

У здоровых наблюдают повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 7-21 в ответ на введение фенилэфрина, вызывающее повышение систолического АД на 20 мм рт.ст., и снижение частоты на 9-28 сердечных сокращений в ответ на дозу нитропруссида натрия, вызывающую снижение АД на 20 мм рт.ст. Напротив, у людей, страдающих барорефлекторной недостаточностью, ЧСС меняется не более чем на 4 сокращения в ответ на любую манипуляцию. Барорефлекторное тестирование начинают с низких доз фенилэфрина (12,5 мкг) и нитропруссида натрия (0,1 мкг). Затем дозу увеличивают, пока систолическое АД не изменится как минимум на 20-25 мм рт.ст.

Биохимические исследования демонстрируют всплеск симпатической активности, ассоциирующейся с гипертензивными эпизодами. Содержание норадреналина плазмы чрезвычайно повышается (2660 пг/мл), сохраняя нормальные показатели в нормотензивные периоды. Клонидин быстро редуцирует АД и снижает концентрацию норадреналина плазмы у больных с барорефлекторной несостоятельностью. Реакцию на клонидин можно использовать в дифференциальной диагностике баро-рефлекторной несостоятельности и феохромоцитомы.

## Лечение

Лечение больных с барорефлекторной несостоятельностью - чрезвычайно сложная задача. В первую очередь следует информировать пациента и его родственников, что многие безопасные препараты, слабо оказывающие влияние на АД, могут вызвать у него непредсказуемые драматические реакции. Необходимо с осторожностью использовать медикаменты, изменяющие симпатическую активность или сосудистый тонус. Основная цель лечения - предупредить чрезмерные проявления артериальной гипертензии. Чаще всего с этой целью используют клонидин. Поскольку гипертензивные эпизоды у больных с барорефлек-торной несостоятельностью часто вызваны субкортикальным влиянием, некоторый терапевтический эффект могут

оказать бензодиазепины. Больные должны стабильно получать все антигипертензивные препараты, даже если давление относительно низкое. Эффективный контроль артериальной гипертензии может смягчить гипотензивные проявления.

## **центральные вегетативные расстройства**

Вегетативные нарушения - характерная клиническая характеристика двух типов нейродегенеративных расстройств:

• синуклеинопатии (мультисистемная атрофия и синдром телец Леви, включающий болезнь Паркинсона, чистую вегетативную недостаточность и деменцию с тельцами Леви);

• таупатии (болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супра-нуклеарный паралич, фронтотемпоральная деменция, спорадическая и наследственная атаксии и прионные болезни).

Таупатии значительно реже, чем первая группа заболеваний, вызывают клинически значимые вегетативные расстройства. Клинические проявления центральных вегетативных расстройств включают следующие симптомы:

• ортостатическую гипотензию;

• фиксированный пульс (тахикардия в покое и неучащаю-щийся при вставании пульс);

• артериальную гипертензию в положении лежа;
• гипогидроз;

• гастропарез;

• импотенцию;

• недержание мочи;

• запор;

• диарею;

• ухудшение зрения в сумерках;

• апноэ во сне.

## Мультисистемная атрофия и синдром Шая-Дрейджера

В 1960 г. два исследователя, М. Шай и Г. Дрейджер, описали комплекс неврологических нарушений, ассоциирующихся с вегетативными расстройствами, в настоящее время известный как мультисистемная атрофия. Это спорадическое прогрессирующее заболевание с поздним началом, характеризующееся вегетативной дисфункцией, синдромом паркинсонизма и атаксией в различных комбинациях. Вегетативная

дисфункция, проявляющаяся ортостатической гипотензией, импотенцией, нарушением мочеиспускания, обычно развивается в течение 2 лет после появления моторных симптомов. Синдром паркинсонизма и мозжечковые знаки обычно возникают в комбинации, но могут доминировать отдельные проявления. Когда в клинической картине мультисистемной атрофии устойчиво доминирует какое-либо клиническое проявление, терминологически используют син-дромальные названия (табл. 16.1). Важно отметить, что манифестация симптомов может возникать в различных комбинациях и по-разному эволюционировать. Мозжечковые нарушения развиваются первыми у 20% больных, приблизительно в 80% случаев дебют начинается с экстрапирамидных нарушений.

**Таблица 16.1.** Клинические варианты мультисистемной атрофии

| **Доминирующий синдром** | **Используемая терминология** |
|---|---|
| Паркинсонизм | Стрионигральная дегенерация |
| Мозжечковые знаки | Спорадическая оливопонтоцеребеллярная атрофия |
| Вегетативная недостаточность | Синдром Шая-Дрейджера |

## Клиническая картина

Обычно мультисистемная атрофия развивается между 5-й и 6-й декадой жизни, мужчины страдают несколько чаще женщин (соотношение составляет 1,3:1). Самый частый моторный синдром - синдром паркинсонизма. Он обладает рядом клинических особенностей, позволяющих уже в дебюте заболевания проводить эффективную дифференциальную диагностику с болезнью Паркинсона. Клинически заподозрить мультисистемную атрофию позволяют так называемые симптомы красного флага:

- ранние глазодвигательные нарушения;
- низкий ответ на леводопу;
- фокальная дистония (антеколлис);
- ранние постуральные нарушения;
- быстрое клиническое прогрессирование симптомов;
- фокальный миоклонус;
- феномен Рейно, или акроцианоз;
- дисфагия;
- усиление храпа, апноэ во сне;
- насильственный (псевдобульбарный) плач или смех;
- контрактуры.

У половины больных имеются пирамидные знаки (оживление глубоких рефлексов, симптом Бабинского). Дизартрия и другие нарушения речи - типичный симптом

мультисистемной атрофии в разгаре клинической картины. Заболевание ассоциируется с апноэ во сне (обструктивные и центральные), способными представлять угрозу для жизни. Ночной храп и апноэ во сне обычно связаны с обструкцией верхних дыхательных путей. Умеренные когнитивные нарушения возникают приблизительно у 20% больных, страдающих мультисистемной атрофией. Тяжелая деменция нехарактерна для этого заболевания. По мере течения болезни прогрессивно увеличивается риск смерти от пневмонии, легочной эмболии, инфекции мочевого тракта или риск внезапной смерти. Прогноз неблагоприятный: от постановки диагноза до летального исхода в среднем проходит 7 лет. Считают, что наиболее плохой прогноз бывает при тяжелом повреждении вегетативной нервной системы и меньшей вовлеченности стрионигральной системы.

Вегетативные нарушения при мультисистемной атрофии обусловлены дегенерацией центральных нейронов, в результате чего страдают симпатические и парасимпатические рефлексы. При этом постганглионарные вегетативные нейроны остаются интактными. Ослабление норадренергической рефлекторной активации приводит к ортостатической гипотензии - основному синдрому вегетативных нарушений при мультисистемной атрофии. Симптомы, связанные с нарушением рефлексов, опосредованных парасимпатической нервной системой, включают недостаточность кардиовагальных барорефлексов, запор, снижение тонуса мочевого пузыря. Дегенерация стволовых нейронов приводит к нарушению глотания, дыхания и сна.

При этом заболевании нарушение регуляции барорефлек-са при интактных симпатических постганглионарных нервах клинически проявляется артериальной гипотензией на фоне положения стоя, приема пищи («послеобеденная артериальная гипотензия») и физических усилий. При мультисистемной атрофии ортостатическая гипотензия ассоциируется с артериальной гипертензией в положении лежа, что характерно для всех форм нейрогенной ортостатической гипотензии. Гипертензия бывает весьма тяжелой и может стать причиной инвалидиза-ции больного. В отличие от здоровых людей, у которых АД ночью снижается, люди, страдающие мультисистемной атрофией, бывают нондипперами (у них ночью АД не снижается), что можно диагностировать при 24-часовом мониторировании давления. К счастью, артериальная гипертензия при мультиси-стемной атрофии обладает минимальным органным повреждающим эффектом. Поскольку у таких больных имеются интакт-ные симпатические нервные терминали и барорефлекторная недостаточность, для них характерно нормальное содержание норадреналина в положении лежа и снижение АД в ответ на лекарства, способствующие выбросу норадреналина. При индуцированной поворотным столом артериальной гипотензии у больных с мультисистемной атрофией отмечают сниженный выброс вазопрессина (антидиуретического гормона). В то же время нейроны супраоптических и

паравентрикулярных ядер гипоталамуса, синтезирующие вазопрессин, не страдают, поэтому повышение осмоляльности плазмы вызывает нормальный выброс вазопрессина. Эта диссоциация - маркёр центрального поражения барорефлекса.

Ортостатическая гипотензия проявляется ощущением легкости в голове, общей слабостью, расплывчатостью зрения, нарушением координации, болью по задней поверхности шеи. Зрительные жалобы связаны с ретинальной ишемией и ишемией затылочных долей. Для боли в шее типично распространение на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи. Большинство исследователей объясняют ее последствием ишемии мышц шеи. Реже больные жалуются на ортостатическое диспноэ и боль в грудной клетке, иногда принимающие стенокардический характер даже при интактных коронарных артериях. Ортостатические нарушения гемодинамики в легких случаях ограничиваются проявлениями липотимического состояния, в более выраженных случаях возможны обморочные состояния. Потеря сознания возникает градуированно или внезапно, если дополнительно включаются кардиальные причины. Ортостатическая гипотензия усиливается при уменьшении объема циркулирующей крови, дегидратации, физическом усилии, повышении окружающей температуры, всасывании пищи. Многие лекарства, включая трициклические антидепрессанты, антигипертензивные, антипаркинсонические и другие препараты, обладают ятрогенным эффектом в отношении ортостатической гипотензии.

Дизурия - ранний симптом у больных с мультисистемной атрофией. Чаще всего это проявление связано с гипоактивно-стью детрузора и низким уретральным давлением. Сексуальная дисфункция манифестирует не только эректильной дисфункцией, развивающейся более чем у 60% мужчин, но также страдают сексуальное влечение, оргазм и в целом сексуальное поведение. Гастроинтестинальные симптомы включают слюнотечение, дисфагию, раннее насыщение, тошноту, вздутие живота, запор.

Лечение вегетативных нарушений при мультисистемной атрофии симптоматическое, оно направлено на нивелирование наиболее инвалидизирующих симптомов. Возможные подходы к терапии ортостатической гипотензии описаны ниже. Наличие гастроинтестинальных симптомов в первую очередь требует коррекции диеты (увеличение приема жидкости и предпочтение пищи, содержащей растительные волокна). Лактулоза в дозе 10-20 г помогает отдельным больным. Прогрессирующее нарушение глотания и аспирация - показание к трахеотомии.

## Чистая (изолированная) вегетативная недостаточность

Чистая (изолированная) вегетативная недостаточность, или синдром Брэдбери-Эгглестона, - спорадическое, манифестирующее в среднем возрасте, медленно прогрессирующее заболевание, включающее дегенерацию катехоламиновых систем. Ядром клинической картины бывает ортостатическая гипотензия, не объяснимая другими причинами и не сопровождающаяся симптомами центральной

нейродегенерации. Нарушения потоотделения, саливации, мочеиспускания и дефекации возможны при этом заболевании, но не доминируют, как при вегетативных невропатиях. При аутопсии у больных обнаруживают синуклеинпозитивные тельца Леви в черной субстанции и симпатических ганглиях, что поддерживает концепцию континуума между синдромом Брэдбери-Эгглестона и болезнью Паркинсона, деменцией с тельцами Леви. Ортостатическая гипотензия обусловлена диффузным поражением терминалей симпатических нервов и барорефлекторными нарушениями. Для этого заболевания типичен тот факт, что содержание норадреналина снижено даже в положении больного лежа и недостаточно повышается, когда пациент встает. Поскольку при синдроме Брэдбери-Эгглестона страдают постганглионарные волокна, некоторые авторы относят его к периферическим вегетативным невропатиям.

## Расстройства ортостатической толерантности

Поддержание вертикальной позы требует от кардиоваскулярной системы поддержания адекватного церебрального кровотока. Вертикальное положение - результат комплекса последовательных реакций в ответ на депонирование 500-1000 мл крови в сосудах ног и чревных венах. Снижение венозного возврата к сердцу и редукция вентрикулярного давления в конечном счете приводят к уменьшению кардиального выброса и снижению АД. Эти гемодинамические изменения активируют барорефлекс - компенсаторный рефлекс, находящийся под контролем ЦНС. Недостаточность барорефлекса может быть хронической, например при центральном или периферическом нейродегенеративном процессе, либо транзиторной, как в случае с нейрогенно обусловленными обмороками. Нормальный ответ на вертикальное положение со стороны сердечно-сосудистой системы заключается в снижении систолического давления (на 5-10 мм рт.ст.), повышении диастолического давления (на 5-10 мм рт.ст.) и учащении пульса (на 10-25 сердечных сокращений в минуту). При нарушении рефлекторного ответа могут возникнуть симптомы ортостатической интолерантности и артериальной гипотензии.

## Ортостатическая гипотензия

Ортостатическая гипотензия - снижение систолического давления более чем на 20 мм рт.ст. и диастолического давления более чем на 10 мм рт.ст. во время стояния или нахождения в вертикальной позиции на поворотном столе, сопровождающееся симптомами церебральной гипоперфузии. Это главный симптом, обусловливающий инвалидизацию больных с вегетативной недостаточностью.
Клиническая картина

Обычно больные с ортостатической гипотензией жалуются на «ощущение пустоты» в голове, головокружение, предобмо-

рочное состояние, обмороки. Эти симптомы обычно возникают в ответ на быстрый переход из положения лежа или сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи. В то же время отдельные больные предъявляют жалобы, которые клиницисту трудно квалифицировать как гипотензивные, например общая слабость, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, головная боль, боль в шее, ортостатическое диспноэ, боль в грудной клетке. Такие симптомы, как боль по задней поверхности шеи, стенокардическая боль, ортостатическое диспноэ, обусловлены процессами ишемии за пределами головного мозга (неадекватная перфузия легких, сердечной мышцы, ишемия мышц шеи). Нарушения сознания могут быть различной степени выраженности - от липотимий до глубоких обмороков. Глубокий обморок может длиться более 10 с и сопровождается гиперсаливацией, тоническими судорогами и испусканием мочи. Характерные отличия синкопе, обусловленных ортостатической гипотензией, - гипо-или ангидроз («сухие обмороки»), а также отсутствие замедления пульса. Чтобы оценить тяжесть ортостатической гипотен-зии, используют скорость наступления обморока при переходе в вертикальное положение: в тяжелых случаях этот интервал сокращается до 1 мин и меньше. Ортостатическая гипотензия усугубляется дегидратацией, физическими усилиями, повышением окружающей температуры, приемом алкоголя и пищи, некоторыми лекарственными препаратами (например, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, гипотензивные средства, антагонисты α-адренорецепторов и др.). У этой категории больных отчетливые клинические симптомы начинают выявляться даже при обычном приеме пищи. Ортостатическая гипотензия более ярко выражена в утреннее время. Выделяют инициальную ортостатическую гипертензию, когда симптомы гипоперфузии возникают сразу после вставания и длятся недолго. Другой вид ортостатической гипотензии - замедленная ортостатическая гипотензия, при которой симптомы возникают при длительном стоянии (более 3 мин).

У большинства больных с нейрогенной ортостатической гипотензией в положении лежа возникает артериальная гипертензия. При длительном лежании днем и во время ночного сна возможны подъемы АД до высоких значений (систолическое АД >200 мм рт.ст.). Нарушается суточный ритм АД, и вместо естественного снижения во время ночного сна происходит его повышение. Ночная артериальная гипертензия может привести к гипертрофии левого желудочка и другим органным изменениям. У многих больных выявляют тахикардию в покое (90-100 в минуту), ее особенность - стабильность при вставании (фиксированный пульс). В норме в первые 15 с пульс учащается, а в последующие 15 с - замедляется.

Этиология

Ортостатическая гипотензия возникает как следствие дегенерации центрального или периферического звена вегетативной нервной системы или обоих отделов вместе.

Гипотензия наиболее выражена при центральных поражениях (муль-тисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви, синдром Брэдбери-Эгглестона). При болезни Паркинсона ортостатическая гипотензия может усугубляться приемом препаратов, содержащих леводопу.

Лечение

Лечение разделяют на фармакологическое и нефармакологическое. Как правило, используют комплексное лечение. Больному рекомендуют придать более высокое положение голове во время ночного сна, принимать пищу небольшими порциями, назначают изотонические физические нагрузки, ношение эластичных гольфов, необходимо избегать приема алкоголя, пребывания в жарких условиях. Для увеличения объема циркулирующей крови рекомендуется употреблять в сутки до 3-4 г поваренной соли и до 3 л жидкости. При появлении симптомов сниженной перфузии целесообразно сделать одно или несколько приседаний. При необходимости длительного стояния лучше скрещивать ноги или переминаться с ноги на ногу, что препятствует депонированию крови. Фармакологическое лечение включает препараты первой [минералокортикоиды (флудро-кортизон), α-адреномиметики (мидодрин)] и второй (аналоги вазопрессина, эритропоэтин альфа, ингибиторы холинэстера-зы, кофеин) линий. Для лечения ортостатической гипотензии также предложены йохимбин, ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), антагонисты допамина. Однако применяют эти препараты ограниченно в связи с побочными эффектами и недостаточной эффективностью.

## Синдром ортостатической интолерантности

Синдром включает три клинические единицы:

• синдром постуральной тахикардии;

• пролапс митрального клапана с вегетативной недостаточностью;

• идиопатическую гиповолемию.

Эти состояния имеют схожую клиническую картину и близкие терапевтические подходы. Наиболее патогенетически изучен синдром постуральной тахикардии, поэтому в основном ортостатическую интолерантность описывают на его модели. Несмотря на значительное количество больных, синдром ортостатической интолерантности остается наименее изученным и понятным среди всех вегетативных нарушений. Заболевают преимущественно молодые люди в возрасте от 15 до 45 лет, пик заболеваемости приходится на возраст около 35 лет, женщины страдают гораздо чаще, чем мужчины (соотношение женщин и мужчин составляет 5-4:1). Как правило, в результате заболевания нарушается работоспособность и даже социальная адаптация. Ортостатическая интолерантность характеризуется развитием во время стояния (в вертикальном положении) симптомов церебральной гипоперфузии (головокружение,

ощущение «легкости в голове», затуманивание зрения, общая слабость, предобморочное состояние), ассоциирующихся с симптомами симпатической активации (тахикардия, тошнота, дрожь) и чрезмерным учащением сердцебиения (30 в минуту или более). Часто эти состояния ошибочно диагностируют как тревожные расстройства.

В основе синдрома ортостатической интолерантности лежит неполноценность рефлекторного ответа на изменившееся положение тела в пространстве (вертикальное положение). Нормальный адаптивный ответ на изменение положения тела (переход в вертикальное положение) продолжается приблизительно 60 с. Во время этого процесса сердцебиение учащается на 10-15 в минуту, диастолическое давление повышается на 10 мм рт.ст., очень незначительно меняется систолическое давление. У больных, страдающих ортостатической интолерантно-стью, во время стояния чрезмерно усиливается сердцебиение, в результате сердечно-сосудистая система работает в усиленном режиме для поддержания АД и перфузии мозга. Вертикальное положение тела также обеспечивается нейрогуморальным ответом, включающим изменение содержания вазопрессина, ренина, ангиотензина и альдостерона, гормонов, вовлеченных в регуляцию АД. Кроме того, артериальные барорецепторы, в частности находящиеся в каротидном синусе, играют важную роль в регуляции АД и рефлекторном ответе на изменившееся положение тела. Барорецепторы левого предсердия чувствительны к изменениям венозного давления. Падение венозного давления - триггер компенсаторного ответа на повышение АД. Любые нарушения вышеописанных процессов или их координации могут вызывать неадекватный ответ на переход в вертикальное положение, что клинически проявляется определенным набором симптомов, включая синкопе. Наиболее отличительный симптом синдрома постуральной тахикардии - утрированное повышение ЧСС в ответ на постуральные изменения. В отличие от больных с классической вегетативной недостаточностью, у пациентов с синдромом постуральной тахикардии давление не падает, а сердцебиение заметно повышается во время стояния.

Клиническая картина

Больные, как правило, предъявляют множество жалоб, чаще всего на головокружение, ощущение «пустоты в голове», затуманивание зрения, слабость во время стояния. Могут беспокоить ощущение пульсации, дискомфорта в груди, дрожь, короткое отрывистое дыхание, головная боль, нервозность, неустойчивое настроение. У некоторых больных возникают гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, спазмы в животе, вздутие живота, запор или диарея. У отдельных пациентов отмечают признаки венозного застоя: акроцианоз, отеки во время стояния. Патогенез симптомов в значительной степени остается непонятным.

Симптомы могут возникать внезапно, часто после вирусных заболеваний. Напротив, у некоторых пациентов заболевание развивается исподволь. Тяжесть симптомов также крайне вариабельна: у некоторых больных бывают незначительные симптомы, часто только в период дополнительного ортостатического стресса (менструации, относительная дегидратация); у других развивается тяжелая симптоматика, нарушающая обычное функционирование. Заболевание может разрешиться спонтанно или протекает с обострениями и относительными ремиссиями многие годы. Синдром постуральной тахикардии часто ассоциируется с пролапсом митрального клапана, синдромом хронической усталости и синдромом Элерса-Данло.

Этиология и патогенез

Описаны различные патологические изменения у больных с синдромом ортостатической интолерантности. Однако неизвестно, какие из этих нарушений бывают первичными причинными факторами, а какие - вторичными. Некоторые предполагаемые механизмы развития синдрома ортостатической интолерантности дополняют друг друга. Постулируют, что у больных, страдающих синдромом постуральной тахикардии, имеется симпатическая денервация нижних конечностей, в то время как кардиальная симпатическая иннервация сохранена. Это приводит к неполноценной вазоконстрикции и чрезмерному депонированию крови в нижних конечностях во время стояния, что становится триггером выраженной рефлекторной тахикардии. Среди причин также выделяют вегетативную невропатию, которая может быть поствирусной или иммуно-зависимой. Отдельные исследования выявляют гиповолемию, редукцию объема эритроцитов у этой категории больных. Причина гиповолемии до конца неясна, предполагают нарушения функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Высказывают предположения о том, что ренальная денервация может играть основную роль в этиологии синдрома постуральной тахикардии. Альтернативно гиповолемию рассматривают как вторичный феномен за счет хронической симпатической активации. Повышение симпатической активации - конечная составляющая большинства предполагаемых механизмов синдрома постуральной тахикардии и подтверждается повышением содержания артериального норадреналина в состоянии покоя и увеличением ЧСС в покое.
Диагностика

Характерная находка у больных с синдромом постуральной тахикардии - чрезмерное учащение сердцебиения при тестировании на поворотном столе или при стоянии. Диагностическими критериями считают повышение ЧСС более чем на 30 в минуту или достижение ЧСС более 120 в минуту в первые 10 мин вертикального положения на поворотном столе. Ортостатической гипотензии при этом не возникает. Дополнительным диагностическим тестом служит повысившееся в покое более чем до 600 нг/мл содержание норадреналина в венозной плазме. Дифференциальную диагностику проводят с состояниями, обусловленными вегетативной невропатией,

длительным постельным режимом, побочными эффектами медикаментов и дегидратацией. Синдром постуральной тахикардии следует отличать от синдрома синусовой тахикардии. Последний характеризуется увеличением ЧСС, не зависящим от постуральных изменений.

Лечение

Оптимальной терапии синдрома постуральной тахикардии не разработано. Необходимо исключать провоцирующие факторы, в частности дегидратацию, длительную иммобилизацию. Поскольку многие больные с синдромом постуральной тахикардии страдают гиповолемией, симптоматика может улучшиться при использовании солевых диет и минералокортикоидов. Предварительные исследования показали успешность применения агонистов адренорецепторов (мидодрин в дозе 2,5 мг 3 раза в день). Позитивный эффект на ЧСС отмечен во время тестирования на поворотном столе, однако эффективность постоянной терапии пока не исследована. Некоторые пациенты, в частности жалующиеся преимущественно на адренергические симптомы, откликаются на β-блокаторы (пропранолол). Пропранолол начинают назначать с малых доз и повышают дозу градуированно (например, инициальнальная доза - 10 мг с постепенным повышением до 30 мг 3 или 4 раза в день). Позитивный эффект β-блокаторов описан в коротких исследованиях. Длительность приема и терапевтический ресурс пропранолола при длительном использовании остаются не исследованными.

## Нейронально-опосредованные синкопе

Нейронально-опосредованные синкопе (вегетативные синкопе) - симптомокомплекс, характеризующийся транзиторной потерей сознания и сопровождающийся утратой постурального тонуса. Восстановление происходит спонтанно, без медицинского вмешательства. Синкопе не приводят к какому-либо неврологическому дефициту.

## Этиология и патогенез

Приступ развивается в результате снижения перфузии коры головного мозга или оральных отделов ствола мозга (ретикулярная активирующая система), ответственных за поддержание сознания. Причинами, провоцирующими резкое падение мозгового кровотока, бывают самые разные патологические состояния.

Патофизиология нейронально опосредованных синкопе остается не полностью понятной, наиболее общепринята «вен-трикулярная гипотеза». Всякий раз, когда человек принимает вертикальную позу, длительное время сидит или стоит, вследствие гравитации кровь устремляется вниз и депонируется в ногах, в результате чего редуцируется венозный возврат (пред-нагрузка) к сердцу. Результирующее снижение АД приводит к барорецепторно обусловленному повышению симпатического тонуса. В свою очередь, повышение симпатического тонуса усиливает хронотропный и

инотропный эффекты. Сильное сокращение незаполненного желудочка стимулирует немиели-низированные нервные волокна (вентрикулярные афференты) в левом желудочке. Это становится триггером рефлекса, снижающего симпатический тонус, и ассоциированной ваготонии, вследствие чего может развиться вазодилатация и соответственно артериальная гипотензия и/или брадикардия. Другим фактором, усиливающим вазодилатацию и соответственно артериальную гипотензию, бывает выброс адреналина из надпочечников. Контроль за давлением крови осуществляет вегетативный центр, расположенный в стволе головного мозга. Мозг воспринимает эти изменения и компенсирует их через учащение сердцебиения и констрикцию сосудов ног, форсируя возвращение крови к мозгу. Нарушение системы сложных рефлекторных взаимодействий может обусловливать слишком значительное падение давления и развитие синкопе.

Эта гипотеза объясняет «постуральный продром» синкопе, однако ею нельзя объяснить развитие обморока под воздействием психологических факторов и синкопе у денервированных пациентов после кардиальной трансплантации. Даже среди больных с постуральными синкопе не все экспериментальные находки удовлетворяют этой гипотезе. До сих пор центральным остается вопрос о природе вазодилатации. Вазодилатация бывает только пассивной за счет редукции влияний симпатической вазоконстрикции или может быть частично обусловлена активацией собственно вазодилататорной системы (активная вазодилатация).

К настоящему времени накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о частичном участии активной вазодилатации в развитии синкопе. В частности, участием активной вазодила-тации объясняют развитие синкопе в ответ на эмоциональный стресс.

Нейронально обусловленные синкопе могут быть спровоцированы множеством различных причин или стимулов. Самыми частыми бывают центральные факторы (эмоциональный стресс, выраженный страх), стимуляция вегетативных рефлексов, ортостатический стресс. Эмоциональный стресс, интенсивный страх (центральные причины) первично активируют неокортекс и лимбические структуры (нейроны амигдалы, гипоталамуса, вегетативных ядер ствола), вследствие чего происходит симпатическая нейрональная активация.

## Клиническая картина

**Вазодепрессорный (вазовагальный) обморок** - самый частый вариант синкопе в подростковом и молодом возрасте. Чаще всего дебют заболевания приходится на 2-е десятилетие жизни. Вазовагальный обморок - следствие вагального рефлекса, индуцирующего дилатацию сосудов в скелетной мускулатуре и брадикардию. Для вазовагальных обмороков характерна гамма провоцирующих факторов: боль, страх, вид крови, травма и т.д. Развитию обморока способствуют нахождение в душном помещении, ощущение тревоги, переутомление, длительное

нахождение в вертикальном положении, голодание, лихорадка, длительный постельный режим.
В диагностическом аспекте важно отсутствие жесткой «привязки» обморока к какой-либо одной ситуации. Потеря сознания возникает не мгновенно - ей предшествует отчетливый предсинкопальный период, для которого характерны ощущение тошноты, потемнение в глазах, звон в ушах, головокружение, а также резкая бледность, расширение зрачков и гипергидроз. В этот период ЧСС и АД меняются незначительно. Принятие горизонтального положения на этом этапе предотвращает синкопе. Во время обморока больной обычно неподвижен, кожа бледная, покрыта потом. Выявляют брадикардию и падение АД. Длительная утрата сознания (более 20 с) может привести к судорогам, однако это нехарактерно для классического обморока. После восстановления сознания больные часто жалуются на общую слабость, тошноту, дискомфорт в брюшной полости и другие вегетативные проявления. Обследование позволяет обнаружить у ряда больных тревожные симптомы. С возрастом вазовагальные обмороки имеют тенденцию происходить реже или исчезать совсем.

Диагноз «вазовагальный обморок» целиком основан на информации, полученной при расспросе больного и свидетелей:

• связь с типичной провоцирующей ситуацией;

• наличие характерного предобморочного состояния;

• снижение Ад и брадикардия во время утраты сознания;

• быстрое восстановление сознания в горизонтальном положении;

• наличие тревожных симптомов в межприступный период.

**Ситуационные обмороки** (ваго-вагальные или висцеральные рефлекторные) характеризуются преимущественно одним провоцирующим фактором.

**Никтурические синкопе** возникают после или (реже) во время мочеиспускания, акта дефекации. В их происхождении решающую роль играют активация блуждающего нерва и торможение симпатической системы в момент мочеиспускания. Задержка дыхания, натуживание, разгибательная установка туловища приводят к повышению внутрибрюшного давления, активации барорецепторных рефлексов, что затрудняет возврат венозной крови к сердцу («венозная кровь не отходит от сердца, свежая не приходит»).
Никтурические обмороки обычно развиваются у пожилых мужчин при ночном мочеиспускании, на фоне перенесенного соматического заболевания или алкогольного эксцесса накануне. Чаще всего предсинкопальные и постсинкопальные проявления выражены незначительно или отсутствуют. Длительность утраты сознания небольшая, крайне редко возникают судороги.

Сходный механизм лежит в основе кашлевого обморока и обморока при глотании. **Кашлевой обморок** (беттолепсия) возникает у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких при пароксизме длительного кашля.

Во время кашля, предшествующего обмороку, отмечают цианоз лица, набухание вен шеи. Кратковременная потеря сознания

сопровождается серо-синюшным окрасом кожных покровов, обильной потливостью.

**Обмороки при глотании** возможны при заболеваниях пищевода, гортани, средостения, раздражении плевры и брюшины и т.д. В основе их лежит раздражение чувствительных волокон системы блуждающего нерва, что приводит к брадикардии и, как следствие, к падению АД.

**Артериальная гипотензия после приема пищи** - одна из частых причин обмороков у пожилых людей, у которых нарушенные барорефлексы не в состоянии компенсировать повышение чревного кровотока после еды. Вообще у пожилых больных бывают сложности с компенсаторной кардиоваскулярной регуляцией, поэтому они крайне уязвимы в отношении длительного ортостаза.

**Гиперчувствительность каротидного синуса** - редкое состояние, которое обычно встречается у пожилых мужчин, страдающих артериальной гипертензией и атеросклерозом сонных артерий. В патогенезе ведущую роль играет повышенная чувствительность синокаротидного синуса, вследствие чего нарушается регуляция ритма сердца, тонуса периферических и церебральных сосудов. Обморок провоцируют ношение тугих воротничков, галстуков, поворот головы, а также наличие опухолевидных образований на шее, сдавливающих синокаротидную область. Для диагностики этого рода обморочных состояний большое значение имеет проведение пробы с давлением на область каротидного синуса.

## Лечение

Терапия больных с нейронально обусловленными синкопе должна быть индивидуальной. Многие пациенты с нейрокар-диогенными синкопе нуждаются только в исключении провоцирующих факторов (таких как экстремальная жара или дегидратация). Больным с рекуррентными обмороками значительно помогает ортостатический тренинг, в том числе возможно использование поворотного стола. Некоторые пациенты нуждаются в медикаментозной терапии. Используют различные терапевтические средства, включая β-блокаторы, антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина) и др.

## периферические вегетативные расстройства

Периферические вегетативные расстройства (вегетативные, или автономные, невропатии) - группа заболеваний, при которых селективно страдают вегетативные нервные волокна или

вегетативные ганглии. Сахарный диабет - самая частая причина вегетативной невропатии. Вегетативные невропатии также возникают под воздействием токсичных веществ, в том числе лекарственных средств, аутоиммунных и паранеопластических состояний. В основе некоторых вегетативных невропатий лежит генная мутация. Периферические вегетативные расстройства классифицируют в зависимости от временного фактора (острые, хронические) и этиологии (табл. 16.2).

**Таблица 16.2.** Периферические вегетативные невропатии

| Острые и подострые вегетативные невропатии | Хронические вегетативные невропатии |
|---|---|
| Аутоиммунная вегетативная ганглиопатия.<br>Паранеопластические вегетативные невропатии:<br>паранеопластическая панавтономная<br>невропатия;<br>паранеопластическая кишечная невропатия;<br>Ламберта-Итона синдром.<br>СГБ.<br>Острая порфирия.<br>Ботулизм.<br>Токсические невропатии | Сахарный диабет.<br>Амилоидоз.<br>Наследственные сенсорные и вегетативные невропатии.<br>Невропатия при синдроме Шегрена.<br>Невропатии при инфекционных заболеваниях (дифтерия, лепра, ВИЧ).<br>Токсические невропатии.<br>Синдром Эйди.<br>Хронический идиопатический ангидроз |

При большинстве генерализованных периферических невропатий страдают вегетативные волокна, однако клинические проявления остаются мягкими или субклиническими. Но при некоторых формах невропатий вегетативные нарушения становятся клинически значимыми. Клинические симптомы - результат повреждения сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной, урогенитальной, терморегуляторной, судомоторной и пупилломоторной вегетативных функций. Отличительная черта вегетативных невропатий - полисистемность вегетативных нарушений уже в дебюте заболевания (табл. 16.3).

**Таблица 16.3.** Сравнение вегетативной недостаточности при центральном и периферическом поражениях вегетативной системы

| Характеристика | Синдром Брэдбери-Эгглестона | Мультисистемная атрофия | Аутоиммунная вегетативная ганглиопатия |
|---|---|---|---|
| Начало | Незаметное | Незаметное | Острое или подострое |
| Первый симптом | Ортостатическая гипотензия | Ортостатические и пузырные расстройства | Полисимп-томность |

*Окончание табл. 16.3*

| Характеристика | Синдром Брэдбери-Эгглестона | Мультисистемная атрофия | Аутоиммунная вегетативная ганглиопатия |
|---|---|---|---|
| Гастроинтестинальные симптомы | Отсутствуют | Редкие | Доминируют |
| Зрачковые нарушения | Отсутствуют | Редкие | Частые |
| Повреждение ЦНС | Отсутствует | Присутствует | Отсутствует |
| Боль | Отсутствует | Отсутствует | Иногда бывает |
| Уровень повреждения | Постганглионарное | Преганглионарное | Вегетативные ганглии |
| Содержание норадреналина плазмы в положении лежа | Редуцировано | Нормальное | Редуцировано |

## Аутоиммунная вегетативная невропатия и ганглиопатия

Острая дизавтономия была впервые описана Young в 1969 г. Это расстройство также описывали под терминами «острая панавтономная невропатия», «идиопатическая автономная невропатия» или «острая пандизавтономия». Заболевание характеризуется острым или подострым началом, монофазным течением с частичным спонтанным восстановлением. В клинической картине доминируют симптомы симпатической и парасимпатической недостаточности, но отсутствует соматическая периферическая невропатия. Клинические и лабораторные данные больших групп наблюдений свидетельствуют в пользу иммунологической основы заболевания. Были обнаружены специфические антитела к ацетилхолиновым рецепторам вегетативных ганглиев у некоторых больных, что позволило использовать термин «аутоиммунная вегетативная ганглиопатия». Типично развитие ярко выраженных вегетативных симптомов в течение нескольких недель у ранее здоровых людей. Наиболее инвалидизирующими симптомами бывают ортостатическая гипотензия и гастроинтестинальная дисфункция. Парасимпатическая недостаточность проявляется сухостью во рту, сухостью глаз, нарушением зрачковых рефлексов и расстройством функций тазовых органов. Развитию заболевания может предшествовать вирусная инфекция, сопровождающаяся гриппоподобными симптомами. У многих больных отмечают повышенное содержание белка в ликворе. Специфическое лечение отсутствует. Чаще всего используют иммуномодулирующую терапию, включающую плазмаферез и иммуноглобулин G.

## Диабетическая вегетативная невропатия

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) часто сочетается с сенсорной и сенсомоторной невропатией, но может быть изолированной, предшествуя другим осложнениям сахарного диабета. Наибольший повреждающий эффект сахарный диабет оказывает на тонкие слабомиелизированные (С- и А-дельта) и немиелизированные волокна, которые обеспечивают вегетативную иннервацию, температурную и болевую чувствительность. Для ДАН характерно диффузное повреждение симпатических и парасимпатических волокон. Поскольку вагальный нерв - наиболее протяженная часть вегетативной системы, он повреждается у

пациентов с диабетом в первую очередь уже на ранних этапах заболевания. Наиболее часто страдает кардиоваскулярная система, последствием чего может быть «денервированное сердце». Основные осложнения «денервированного сердца» - безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии, ведущие к «внезапной смерти», снижение толерантности к физическим нагрузкам. От четверти до половины пациентов умирают через 5-10 лет после диагностики кардиальной вегетативной невропатии.

Поражение гастроинтестинальной системы проявляется многообразными неспецифичными симптомами, по большей мере обусловленными вагальной дисфункцией (гастропарез); гастропарез - ощущением быстрой насыщаемости, анорексией, тошнотой, рвотой, эпигастральным дискомфортом, вздутием живота. Эпизоды тошноты и рвоты могут длиться днями или даже месяцами или протекать циклично. Ассоциированное с ДАН снижение моторики толстого кишечника клинически проявляется диареей, перемежающейся с запорами. Причиной диареи является интестинальный стаз, приводящий к чрезмерному росту кишечных бактерий. Поэтому для лечения диареи, обусловленной ДАН, используют прокинетические препараты и тетрациклиновые антибиотики. Наиболее частый симптом со стороны урогенитальной системы - сфинктерная дисфункция, проявляющаяся сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаками диареи, особенно в ночное время, и импотенцией.
Периферическая судомоторная невропатия в первую очередь поражает нижние конечности, в результате чего кожа становится сухой, трескается, что способствует инфицированию. Этот процесс часто обозначается термином «аутосимпатэктомия».

Нарушение симпатической регуляции сосудов в результате вазодилатации приводит к артериовенозному шунтированию. С расширением вен стоп и их недостаточностью связаны резистентные к диуретикам отеки стоп. С полнокровием стоп также связано развитие остеопении, ассоциированной с нейроартро-патией Шарко.

Важно диагностировать ДАН до развития необратимых изменений. Для ранней диагностики ДАН проводят тестирование кардиоваскулярных рефлексов, это наиболее простая, неин-вазивная, высокочувствительная и воспроизводимая методика. Она включает оценки ЧСС в покое, вариабельности сердечного ритма (лежа, при глубоком дыхании и в ортопробе), АД в ответ на проведение пробы Вальсальвы, ЧСС и систолического давления через 2 мин после перехода из горизонтального в вертикальное положение, оценку диастолического давления на изометрическое усилие и расчет нормированного *QT*-интервала. Патологические результаты двух или более тестов подтверждают диагноз ДАН. Пациентам с диабетом типа 2 тестирование должно проводиться сразу после установления диагноза и затем ежегодно. Альтернативными методами диагностики ДАН могут служить частотные показатели кардиоинтервалографии и 24-часовой мониторинг вариабельности сердечного ритма;

последний метод более чувствительный, чем стандартные кардиальные тесты, и может верифицировать вегетативные нарушения на очень ранних стадиях болезни. Адекватный контроль гликемии является решающим фактором в профилактике и замедлении прогрессирования ДАН. Альфа-липоевая кислота также может замедлить или даже восстанавливать ДАН, если лечение начато на ранних этапах заболевания.

# Глава 17. Нервно-мышечные заболевания

## миастения

Миастения *(myasthenia gravis,* болезнь Эрба-Гольдфлама) - аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся в виде слабости и патологической мышечной утомляемости, обусловленными образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромышечного аппарата.

**МКБ-10:** G70. *Myasthenia gravis* и другие нарушения нервно-мышечного синапса.

### Эпидемиология

Миастения - заболевание относительно редкое, хотя существует достаточно оснований считать, что наблюдают его значительно чаще, чем считали ранее (0,5-5 случаев на 100 000 населения). В настоящее время распространенность заболевания составляет 10-24 случая на 100 000 населения. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:3.

### Классификация

Оссерманом (1958) была предложена классификация, утвержденная в 1959 г. в Лос-Анджелесе на Втором симпозиуме по миастении как международная. Выделяют следующие формы заболевания.

• Генерализованная миастения:

= миастения новорожденных;

= врожденная миастения;

= доброкачественная миастения с офтальмопарезом или офтальмоплегией;

= семейная детская миастения;

= юношеская миастения;

= генерализованная миастения взрослых: легкая, тяжелая, острая молниеносная, поздняя тяжелая, с развитием мышечных атрофий.

• Глазная миастения:

= юношеская;

= взрослая.

### Патогенез

При миастении антитела и аутореактивные Т-клетки поражают антигенные мишени полипептидной природы, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке. К ним относятся мышечный ацетилхолиновый рецептор, мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK), рианодино-вый рецептор (RyR), титин-протеин и др. В последние годы также обнаружены антитела к некоторым цитокинам, ганглио-зидам миелина нервной ткани и другим белковым структурам. Поражение этих и некоторых других антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью. В нормальном нервно-мышечном соединении количество освобождающегося на нервный импульс медиатора (ацетилхолина) значительно превышает необходимое для генерации потенциала концевой пластинки и возникновения потенциала действия мышечного волокна. Количество ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране также существенно больше, чем необходимо для эффективного взаимодействия возбуждения мышечного волокна ацетилхолином. Подобный запас прочности функционирования нормального нервно-мышечного синапса называют фактором надежности. При миастении имеет место не только уменьшение плотности рецепторов на постсинаптической мембране, но и нарушение их функционального состояния, разрушение складок постсинаптической мембраны и изменение формы синаптической щели. Все это приводит к снижению фактора надежности.

## Клиническая картина

Для миастении типично хроническое течение с периодическими обострениями и ремиссиями и возможным развитием тяжелых состояний, называемых кризами. Клинические проявления зависят от формы заболевания и стадии ее течения (ремиссия или обострение). Ведущий клинический симптом при всех формах миастении - слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха или приема антихолинэстеразных препаратов.

• Для миастении с ранним началом характерно частое вовлечение экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редкое поражение жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30% случаев). У большинства больных выявляют слабость мышц туловища и конечностей, причем снижение силы в трехглавой мышце выражено в большей степени (60%), чем в дельтовидной (35% случаев).

• У больных миастенией, сочетающейся с тимомой, и больных с поздним началом болезни без тимомы существенно чаще поражаются бульбарная и жевательная мускулатура (80%), мышцы шеи (65%) и дельтовидная мышца (75% случаев).

• Для серонегативной миастении характерно относительно редкое вовлечение экстраокулярных (10%) и туловищных (35%) мышц, а также более частое поражение бульбарной (90%) и дыхательной (65% случаев) мускулатуры.

Внезапные нарушения витальных функций, называемые кризами, наблюдают у 10-15% пациентов. Различают миасте-нический и холинергический кризы. Сложности их дифференциации обусловлены тем обстоятельством, что чаще всего они развиваются параллельно в виде смешанного криза. Несмотря на сходство клинической картины миастенического и холинергического кризов, патогенетические механизмы их развития различны и соответственно лечение этих состояний требует разных подходов.
**Миастенический криз** связан не только с уменьшением плотности холинорецепторов постсинаптической мембраны вследствие их комплемент-опосредованного разрушения, но и с изменением функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов. Тяжелые генерализованные миастенические кризы проявляются различной степенью угнетения сознания, выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, резкой слабостью скелетной мускулатуры. Расстройства дыхания неуклонно прогрессируют на протяжении нескольких часов, а иногда даже минут. Вначале дыхание становится частым, поверхностным, с включением вспомогательных мышц, затем редким, прерывистым. В дальнейшем развивается гипоксия с гиперемией лица, сменяющейся цианозом. Появляются тревога, возбуждение. Развивается двигательное беспокойство, затем полная остановка дыхания, спутанность и утрата сознания. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности в момент криза выражается увеличением ЧСС до 150-180 в минуту и повышением АД до 200 мм рт.ст. В дальнейшем АД понижается, пульс становится вначале напряженным, затем аритмичным, редким, нитевидным. Усиливаются вегетативные симптомы - саливация, потоотделение. При крайней степени тяжести потеря сознания сопровождается непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. При тяжелых генерализованных миастенических кризах развиваются явления гипоксической энцефалопатии с образованием непостоянной пирамидной симптоматики (симметричное повышение сухожильных рефлексов, появление патологических стопных знаков).

**Холинергический криз** обусловлен избыточной активацией никотиновых и мускариновых холинорецепторов вследствие передозировки антихолинэстеразных препаратов. При этом типе криза наряду с развитием генерализованной слабости мышц формируется весь комплекс побочных холинергических эффектов. В основе двигательных и вегетативных расстройств при холинергическом кризе лежат гиперполяризация постсинаптической мембраны и десенситизация холинорецепторов, что связано с выраженной блокадой ацетилхолинэстеразы и вызванным этим избыточным поступлением ацетилхолина к холинорецепторам постсинаптической мембраны.

Холинергические кризы наблюдают довольно редко (у 3% больных), и развиваются они более медленно, чем миастени-ческие. Во всех случаях возникновение их связано с передозировкой антихолинэстеразных препаратов. В течение суток или нескольких дней состояние больных ухудшается, нарастают слабость и утомляемость, больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов, появляются отдельные признаки холинергической интоксикации, затем, после очередной инъекции или перорального приема антихолинэстеразных препаратов (на высоте их действия - обычно через 30-40 мин), развивается картина криза, симулирующего миастенические расстройства. Сложность дифференциальной диагностики холинергического криза состоит в том, что во всех его случаях присутствует генерализованная мышечная слабость с бульбарными и дыхательными нарушениями, наблюдаемая и при миастеническом кризе. Помощь при диагностике оказывают различные холинергические проявления, признаки хронической холинергической интоксикации по данным анамнеза. Диагноз холинергического криза основывается на парадоксальном снижении мышечной силы (без предшествующей провокации физическим усилием) в ответ на обычную или увеличенную дозу антихолинэстеразных препаратов.

**Смешанный криз** в клинической практике наблюдают чаще всего. Трудность его диагностики заключается в том, что он сочетает в себе все клинические черты миастенического и холинергического кризов, описанные выше. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у больных миастенией. В литературе комбинированный криз называют ломким (brittle) вследствие противоположности механизмов действия, лежащих в его основе. С одной стороны, больной нуждается в немедленном приеме антихолинэстеразных препаратов, а с другой - он не переносит их, и его состояние ухудшается после их введения.
Предвестниками смешанных кризов являются скрытые или явные признаки хронической холинергической интоксикации, описанные выше. В клиническом течении смешанных кризов выделяют две фазы: первая - миастеническая - проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием антихолинэстеразных препаратов; вторая - холинергическая - характеризуется клиническими проявлениями холинергического криза.

Особенность распределения двигательных расстройств в период смешанного криза состоит в том, что при полной функциональной несостоятельности краниобульбарной и дыхательной мускулатуры сила мышц рук и ног может быть снижена незначительно. Кроме того, обращает на себя внимание неодинаковая обратимость двигательных нарушений в различных мышечных группах на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. Так, их введение может существенно уменьшать двигательные нарушения туловищной локализации и практически не влиять на состояние краниобульбарной и

дыхательной мускулатуры. Клинический опыт позволяет считать, что холинергические и смешанные кризы развиваются у больных с преимущественно краниобульбарной формой миастении, у которых существенно снижен порог между лечебной и токсичной дозой антихолинэстеразных препаратов.

В основе диагностики лежат тщательный клинический анализ, позволяющий выявить первую фазу смешанного криза, а также клиническая и электрофизиологическая оценка эффективности введения антихолинэстеразных препаратов.

Важнейший метод дифференциации кризов при миастении - оценка эффективности пробы с введением адекватной дозы антихолинэстеразного препарата.

• При миастеническом кризе проба позитивная, причем полная компенсация двигательного дефекта отмечается у 12%, неполная - у 88% больных.
• При холинергическом кризе проба негативная, однако у 13% больных возможна частичная компенсация.

• При смешанном характере криза наиболее часто (в 80% случаев) отмечают частичную компенсацию, неполную компенсацию выявляют в 20% случаев.

## Диагностика

## Анамнез

В диагностике миастении важное значение имеют данные анамнеза, указывающие на наличие в прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, что проявляется диплопией и птозом. Значительно реже отмечают эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры. Имеет определенное значение и семейный анамнез (наличие у родственников нервно-мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний). Иногда поводом для обследования в целях диагностики миастении могут быть и выявленные при рентгенографии, КТ или МРТ признаки опухоли переднего средостения. Следует подчеркнуть, что сам факт обнаружения образования в средостении никоим образом не свидетельствует о наличии миастении и не может быть критерием диагностики этого заболевания.

## Физикальное обследование

В основе клинической картины миастении лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. При легкой степени поражения мышц нарушения функции выявляют только при многократных повторных движениях или при длительном статическом напряжении отдельных мышц. При выраженных клинических проявлениях болезни слабость выявляют без

предварительной нагрузки. Различная выраженность слабости и мышечной утомляемости бывает причиной того, что врач может не выявить исходного снижения мышечной силы без использования пробы с предварительной динамической или статической нагрузкой. Для мышечной слабости при миастении характерны избирательное (преимущественное) поражение отдельных мышечных групп; несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов; лабильность клинических проявлений слабости; уменьшение слабости после приема антихолинэстеразных препаратов.

## Фармакологический тест

Фармакологический тест с введением антихолинэстеразных препаратов считают одним из наиболее значимых критериев диагностики миастении. Используют неостигмина метилсульфат (прозерин*) (при массе тела пациента 50-60 кг - по 1,5 мл; 60-80 кг - 2 мл; 80-100 кг - по 2,5 мл 0,05% раствора) или пиридостигмина бромид - калимин* (при массе тела пациента 50-60 кг - по 10 мг; 60-80 кг - 20 мг; 80-100 кг - по 30 мг). У детей доза указанных препаратов составляет 1 мл или 5 мг соответственно. При возникновении мускариновых эффектов антихолинэстеразных препаратов после оценки эффективности теста вводят атропин (0,2-0,5 мл 0,1% раствора). Оценку результатов теста проводят в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата.

Полную компенсацию двигательных нарушений выявляют у 15% больных миастенией (полная компенсация предполагает восстановление силы мышцы до нормальных значений, т.е. 5 баллов независимо от степени ее исходного снижения). У большинства больных миастенией (75%) отмечают неполную реакцию на введение препаратов, т.е. увеличение силы мышцы на 2-3 балла, но не до нормы. Частичная компенсация характеризуется увеличением силы на 1 балл в отдельных мышцах, тогда как в других мышцах она не изменяется.

При полной и неполной компенсации двигательных нарушений пробу считают позитивной, при частичной - сомнительной, при отсутствии реакции - негативной.

## Лабораторные исследования

У всех больных миастенией необходимо исследование сыворотки крови на уровень аутоантител к мышечному ацетилхо-линовому рецептору, который считается одним из основных критериев диагностики заболевания. Важное значение имеет динамика этого показателя для оценки эффективности патогенетической терапии.

Изучение уровня аутоантител к титин-белку наиболее показательно у больных миастенией, сочетающейся с тимомой (повышение этого показателя отмечено в 78% случаев), а также у больных с поздним началом миастении без тимомы (84%).

При миастении, сочетающейся с тимомой, важным показателем считают и увеличение уровня антител к рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикулума (выявляют в 35% случаев), свидетельствующее о тяжелом течении заболевания.

Аутоантитела к мышечно-специфической тирозинкиназе обнаруживают у 40-50% больных серонегативной миастенией.

## Инструментальные исследования

Один из основных критериев диагностики миастении - нарушение нервно-мышечной передачи, выявляемое посредством ЭМГ. Следует подчеркнуть, что с учетом многообразия клинических форм заболевания и неравномерности вовлечения в патологический процесс различных мышечных групп понятие «стандартная для исследования мышца» при миастении теряет всякий смысл. Бессмысленно при краниобульбарной форме миастении исследовать клинически не пораженную дельтовидную мышцу. Аналогичным образом по отсутствию нарушений нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза, которая относится к мимическим, а не к экстраокулярным мышцам, нельзя исключить глазную форму миастении. Таким образом, очень важно выбрать для проведения ЭМГ наиболее пораженную клинически мышцу (или мышцы).

Совершенствование метода стимуляционной ЭМГ позволяет в настоящее время изучать состояние нервно-мышечной передачи в мимической, жевательной и дыхательной мускулатуре, а также в дистальных и проксимальных отделах конечностей. Это обстоятельство является весьма важным, поскольку позволяет объективно оценить степень вовлечения различных мышц в патологический процесс.

Схема проведения диагностических исследований при изучении функционального состояния нервно-мышечной передачи

• Измерение негативной фазы амплитуды (площади) М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул (в мВ).
• Измерение величины декремента амплитуды (площади) М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 Гц в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (A5/A1).

• Исследование изменения амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 Гц через 2 с после окончания тетанической серии (посттетаническое облегчение) или максимального произвольного усилия в течение 10 с (постактивационное облегчение).

• Исследование изменения амплитуды М-ответа и величины декремента при стимуляции частотой 3 Гц через 3 мин после окончания тетанической серии (посттетаническое истощение) или максимального произвольного усилия (постактивационное истощение) в процентах по отношению пятого М-ответа к первому и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия.

Наряду с изменениями амплитуды М-ответа при низко- и высокочастотной стимуляции оценивают изменение площади М-ответа, которое в большинстве случаев соответствует степени изменения амплитуды М-ответа.

При ритмической стимуляции мышц здоровых людей частотой 3 Гц декремента амплитуды М-ответа не выявляют ввиду большого запаса надежности нервно-мышечной передачи. Поскольку все мышечные волокна вовлекаются в активность, амплитуда суммарного потенциала остается стабильной.

При снижении фактора надежности нервно-мышечной передачи выключение из активности определенной части мышечных волокон приводит к уменьшению амплитуды суммарного М-ответа, что проявляется снижением последующих М-ответов в серии по отношению к первому, т.е. декрементом амплитуды и площади М-ответа.

Величина декремента при стимуляции частотой 3 Гц отражает степень снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи и обычно определяется отношением амплитуды пятого М-ответа к первому в процентах.
Важным является вопрос о величине декремента, которая достоверно указывала бы на патологическое снижение надежности нервно-мышечной передачи. Большинство исследователей утверждают, что она составляет более 10%, а некоторые авторы считают нормальными значениями величину декремента до 15%.

## Дифференциальная диагностика

Наиболее часто ошибочная постановка диагноза миастении связана с наличием птоза и различной степенью выраженности глазодвигательных расстройств. Необходимо исключение таких заболеваний, как эндокринная офтальмопатия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, рассеянный склероз, синдром Фишера, ботулизм, синдром Толосы-Ханта, митохондриальные цитопатии, конгенитальные миастенические синдромы и др.

Бульбарные проявления миастении следует дифференцировать с сосудистыми и опухолевыми поражениями мозга, для которых типичны выраженные общемозговые симптомы, а также отсутствие динамичности нарушений и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. Иногда значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике миастении и БАС, при котором в некоторых случаях возможны не только клинические симптомы миастении, но и нарушения нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстераз-ных препаратов. В таких случаях правильный диагноз можно поставить только после проведения ЭМГ, выявляющей признаки денервации и реиннервации, а также наличие большого количества потенциалов фасцикуляций, характерных для БАС.

Дыхательные расстройства и кризы при миастении следует дифференцировать с СГБ, для которого характерны арефлексия, нарушение состава ликвора, отсутствие нарушений нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Слабость мышц туловища и конечностей у больных миастенией дифференцируют с различными формами врожденных и приобретенных миопатий. Миопатический процесс, как правило, характеризуется отличным от миастении характером распределения двигательных расстройств: отсутствием (за редким исключением) признаков поражения экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, дыхательных нарушений; чаще сопровождается снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, различной степенью выраженности мышечных атрофий.
Клинические симптомы, напоминающие миастению, возможны и при других формах нарушения нервно-мышечной передачи, таких как синдром Ламберта-Итона и ботулизм. Причем если для синдрома Ламберта-Итона нетипичны экстраокулярные, бульбарные и дыхательные нарушения, то именно они составляют основное клиническое ядро ботулизма. Характерные для синдрома Ламберта-Итона слабость и утомляемость мышц туловища и конечностей при ботулизме выявляют относительно редко. Для обеих форм характерна гипоили арефлексия. Эффект от введения антихолинэстеразных препаратов при синдроме Ламберта-Итона минимальный, а при ботулизме отсутствует. Нарушения нервно-мышечной передачи характеризуются снижением исходной амплитуды М-ответа и ее существенным увеличением в процессе высокочастотной стимуляции (инкремент) или после максимального произвольного усилия.

В целом следует подчеркнуть, что главное отличие миастении от других форм патологии - динамичность симптомов и положительная реакция на введение антихолинэстеразных препаратов.

## Лечение

Сохраняют свою актуальность различные методы лечения миастении (медикаментозные и хирургические). Каждый из методов преследует определенные цели и является наиболее целесообразным на том или ином этапе развития болезни.

## Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение включает методы экстракорпоральной иммунокоррекции (гемосорбция и плазмаферез - см. ниже раздел «Лечение кризов»). К немедикаментозным методам лечения можно отнести и гамма-терапию на область тимуса. Данный метод применяют у пациентов, которым в силу тех или иных обстоятельств невозможно провести тимэктомию, а также как метод комплексной терапии после удалении тимомы (особенно в случаях инфильтрации опухоли в

расположенные рядом органы). Суммарную дозу гамма-облучения подбирают индивидуально (в среднем 40-60 Гр).

## Медикаментозное лечение

В основу стратегии лекарственной терапии миастении положены следующие принципы.

• Этапность лечебных мероприятий.

• Сочетания компенсирующей, патогенетической и неспецифической терапии.

• Учет фазы течения заболевания [хроническая или острая (кризы)].

Первый этап

Компенсирующая терапия предполагает назначение следующих препаратов.

• Антихолинэстеразные средства: пиридостигмина бромид перорально в максимальной суточной дозе 240-360 мг (30-120 мг на прием). Секрецию ацетилхолина улучшает ипидакрин (нейромидин*) в дозе 120-160 мг/сут перорально, 45 мг/сут парентерально.

• Препараты калия (например, хлорид калия в порошке по 1,0 г 3 раза в день; порошок растворяют в стакане воды или сока и принимают во время еды). Противопоказания для использования больших доз калия - полная поперечная блокада проводящей системы сердца, нарушение выделительной функции почек.

• Калийсберегающие диуретики. Применяют, в частности, спиронолактон перорально в дозе 0,025-0,05 г 3-4 раза в день.

Второй этап

При недостаточной эффективности препаратов, используемых на первом этапе, а также для создания своеобразного запаса прочности в компенсации миастенических расстройств перед подготовкой к операции (тимэктомии) назначается лечение глюкокортикоидами.

Эффективность глюкокортикоидов при лечении миастении достигает, по отдельным данным, 80%. Из-за относительно быстро наступающего эффекта их считают препаратами выбора у больных с витальными нарушениями, а также при дебюте заболевания с бульбарных нарушений и при глазной форме миастении.

В настоящее время наиболее оптимальным считают прием глюкокортикоидов по схеме через день. Дозу преднизолона (метилпреднизолона) подбирают индивидуально, ориентируясь на тяжесть состояния больного. В среднем она составляет 1 мг/(кгхсут), но не менее 50 мг. Препарат принимают один раз в день утром. Лечение желательно начинать в условиях стационара. Эффект оценивают через 6-8 приемов. В первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды

ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, эти эпизоды связаны с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обусловливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразных препаратов. По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных дозу преднизолона постепенно уменьшают до поддерживающей.
При длительном приеме глюкокортикоидов у ряда пациентов могут развиться побочные эффекты различной степени выраженности. Наиболее часто отмечают повышение массы тела, гирсутизм, катаракту, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, остеопению. При развитии побочных эффектов, помимо симптоматической терапии, целесообразно уменьшить дозу препарата.

Третий этап

При недостаточной эффективности глюкокортикоидов или развитии выраженных побочных эффектов целесообразно назначение цитостатических препаратов.

• Азатиоприн обычно хорошо переносится и эффективен у 70-90% больных миастенией. По сравнению с преднизолоном азатиоприн действует медленнее, клинический эффект его появляется только через 2-3 мес. Азатиоприн можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами, если они не оказывают достаточного эффекта либо если из-за побочных эффектов необходимо снижение их дозы. Азатиоприн назначают перорально ежедневно по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 150-200 мг/сут.

• Микофенолата мофетил хорошо переносится и эффективен у 60-70% больных. По сравнению с азатиоприном он действует быстрее (клинический эффект появляется через 3-4 нед) и обладает меньшим количеством побочных эффектов. В качестве монотерапии препарат недостаточно эффективен, поэтому его назначают в дополнение к глю-кокортикоидам в случаях, когда необходимо снижение их дозы. Микофенолата мофетил назначают перорально ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения.

• Циклоспорин успешно применяют при лечении тяжелых форм миастении в случаях резистентности к другим препаратам. Эффект практически не зависит от предшествующей терапии. Преимущество циклоспорина заключается в его более избирательном (по сравнению с другими иммунодепрессантами) воздействии на отдельные механизмы иммунного ответа. Препарат назначают перорально в дозе 3 мг/кг. При отсутствии токсических реакций дозу можно увеличить до 5 мг/кг 2 раза в день. Улучшение у большинства больных отмечают через 1-2 мес от начала терапии, оно достигает максимума через 3-4 мес. После достижения стойкого терапевтического эффекта дозу циклоспорина можно снизить до минимальной поддерживающей.

• Циклофосфамид используют при отсутствии эффекта от других иммунодепрессантов как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном. Препарат вводят внутримышечно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг. Терапию начинают в условиях стационара; только убедившись в хорошей переносимости препарата, можно переводить больных на амбулаторное лечение.

## Лечение кризов

По современным представлениям, патофизиологические механизмы развития кризов при миастении связаны с различными вариантами изменения плотности и функционального состояния холинорецепторов вследствие их аутоиммунного поражения. В соответствии с этим лечение кризов должно быть направлено на компенсацию нарушений нервно-мышечной передачи и коррекцию иммунных расстройств.

Искусственная вентиляция легких

При развитии кризов в первую очередь необходимо обеспечить адекватное дыхание, в частности с помощью ИВЛ. В каждом конкретном случае вопрос о переводе пациента на ИВЛ решают на основании данных клинической картины (нарушение ритма и глубины дыхания, цианоз, возбуждение, потеря сознания), а также объективных показателей, отражающих газовый состав крови, насыщение гемоглобина кислородом, кислотно-основное состояние (частота дыхательных движений >40 в минуту; ЖЕЛ < 15 мл/кг; $P_aO_2$ <60 мм рт.ст.; $P_aCO_2$ >60 мм рт.ст.; pH около 7,2; $S_a0_2$<70-80%).

В ряде случаев достаточно проведения ИВЛ и отмены антихолинэстеразных препаратов на 16-24 ч для купирования холинергического и смешанного кризов. В связи с этим ИВЛ вначале можно проводить через интубационную трубку, и только при затянувшихся нарушениях дыхания в течение 3-4 дней и более показано наложение трахеостомы. В период проведения ИВЛ полностью исключают введение антихолинэстеразных препаратов, проводят интенсивное лечение интеркуррентных заболеваний и патогенетическое лечение миастении. Через 16-24 ч после начала ИВЛ, при условии ликвидации клинических проявлений холинергического или смешанного кризов, следует провести пробу с введением антихолинэстеразных препаратов. При положительной реакции можно прервать ИВЛ и, убедившись в возможности адекватного дыхания, перевести больного на прием пероральных антихолинэстеразных препаратов. При отсутствии положительной реакции на введение антихолинэстеразных препаратов необходимо продолжить ИВЛ и повторять пробу каждые 24-36 ч.
При проведении ИВЛ необходимы следующие мероприятия.

• Обеспечение проходимости дыхательных путей (контроль положения интубационной трубки, своевременная аспирация содержимого трахеобронхиального

дерева, ингаляция муколитических, антибактериальных препаратов, вибрационный массаж грудной клетки).

• Периодический контроль дыхательного объема, пиковых давлений вдоха и выдоха, показателей кислотно-основного баланса и газового состава крови, а также показателей функции кровообращения (АД, центральное венозное давление, сердечный выброс, общее периферическое сопротивление).

• Систематический контроль равномерности вентиляции легких (аускультация, рентгенография), при необходимости - «раздувание» легких вручную.

• Регулярный контроль температуры тела, диуреза и баланса жидкостей.

• Рациональное парентеральное или зондовое питание (при длительной ИВЛ), контроль деятельности кишечника, профилактика инфекции мочевых путей, пролежней.

• Профилактика осложнений, связанных с длительным пребыванием интубационной или трахеостомической трубки в дыхательных путях (ларингиты, трахеобронхиты, пролежни, эрозивные кровотечения).

Перевод пациента на самостоятельное дыхание проводят после тщательной оценки основных показателей, свидетельствующих об адекватности спонтанного дыхания, - отсутствия цианоза, тахипноэ, тахикардии, сохранности мышечного тонуса, достаточного дыхательного объема (>300 мл), $P_aO_2$ более 80 мм рт.ст. при дыхании смесью с 50% кислорода, способности больного создать разрежение вдоха не менее 20 см вод.ст., полного восстановления сознания.

Плазмаферез

Наиболее эффективное лечебное мероприятие при миасте-ническом и холинергическом кризах - плазмаферез. Метод плазмафереза основан на заборе крови из локтевой или одной из центральных вен с последующим ее центрифугированием, отделением форменных элементов и заменой плазмы либо на донорскую, либо на искусственную. Эта процедура приводит к быстрому (иногда в течение нескольких часов) улучшению состояния больных. Возможно повторное извлечение плазмы в течение нескольких дней или через день.

Терапия иммуноглобулинами

Внутривенное введение иммуноглобулина человеческого нормального (гамунекс*, гамимун н*, октагам*, интраглобин и др.) может вызвать быстрое временное улучшение течения миастении. Введение высоких доз иммуноглобулинов подавляет иммунные процессы. Общепринятым режимом терапии считают короткие (5-дневные) курсы внутривенного введения препарата в дозе 400 мг/кг ежедневно. В среднем клинический эффект наступает на 4-й день от начала лечения и сохраняется в течение

50-100 дней после окончания курса. Через 3-4 мес возможен повторный курс терапии иммуноглобулинами. Побочные эффекты проявляются в виде повышения температуры тела (4%), тошноты (1,5%), головной боли (1,5% случаев). Большинство из этих явлений проходит после уменьшения скорости введения препарата или после временного прекращения инфузии.

## Хирургическое лечение

При хорошей эффективности препаратов первого этапа, но сохраняющихся легких бульбарных нарушениях на фоне отмены пиридостигмина бромида показано проведение тимэкто-мии. Возможные механизмы благоприятного влияния тимэк-томии на течение миастении связаны с удалением источника антигенов, индуцирующих синтез антител к ацетилхолиновым рецепторам; уменьшением выработки аутоантител; удалением источника ненормальных лимфоцитов. Эффективность тимэк-томии в настоящее время составляет 50-80%. Результатом операции могут стать полное клиническое выздоровление (эффект A), стойкая ремиссия при значительном уменьшении дозы антихолинэстеразных препаратов (эффект B), значительное улучшение состояния на фоне сохранения потребности в антихолинэстеразных препаратах (эффект C), отсутствие улучшения (эффект D). Показания к тимэктомии - опухоль вилочковой железы (тимома), вовлечение в процесс кранио-бульбарной мускулатуры, а также прогрессирующее течение миастении. У детей тимэктомия показана при генерализованной форме миастении, плохой компенсации нарушенных функций в результате медикаментозного лечения и при прогрессировании болезни.
Противопоказания к тимэктомии - тяжелые соматические заболевания, а также острая фаза миастении (выраженные некомпенсированные бульбарные нарушения, нахождение больного в кризе). Тимэктомия нецелесообразна у больных, длительно страдающих миастенией при стабильном ее течении, а также при локальной глазной форме миастении.

## Рекомендации пациенту

При миастении противопоказаны чрезмерные физические нагрузки, инсоляции, препараты магния, курареподобные мио-релаксанты, нейролептики и транквилизаторы (кроме тофизо-пама), мочегонные (кроме спиронолактонов), аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, канамицин, тобрамицин, сизоми-цин, амикацин и др.), фторхинолоны (норфлоксацин, ципроф-локсацин, офлоксацин и др.), фторсодержащие глюкокортикои-ды, производные хинина, пеницилламин.

## Прогноз

Правильная диагностика и своевременное назначение адекватных методов лечения приводят к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных миастенией.

## миопатии

Миопатии - гетерогенная группа заболеваний мышц, различающихся по клинической картине, этиологии и патогенезу. Наиболее тяжелые заболевания этой группы - наследственные прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД), многие из которых приводят к ранней инвалидизации и летальному исходу. К наследственным миопатиям также относятся врожденные (конгенитальные) мышечные дистрофии, структурные, метаболические и митохондриальные миопатии, для большинства из которых типично менее тяжелое течение по сравнению с ПМД. Из приобретенных миопатий в клинической практике чаще наблюдают воспалительные (полимиозит, дерматомиозит) и эндокринные поражения мышц. Кроме того, к группе первично-мышечных заболеваний также относят миопатии, связанные с патологией ионных каналов (миотонии, нейромиотонию, миоплегии).

## Прогрессирующие мышечные дистрофии

ПМД - гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией скелетных мышц.

**МКБ-10:** G71.0. Мышечная дистрофия.

## Классификация

• ПМД Дюшенна.

• ПМД Беккера.

• ПМД Ландузи-Дежерина.

• Конечностно-поясные формы ПМД:

= аутосомно-доминантные формы - 1А (миотилинопа-тия), 1В, 1С (кавеолинопатия), 1D, 1E, 1F, 1G;

= аутосомно-рецессивные формы - 2А (кальпаинопатия), 2В (дисферлинопатия), 2С, 2D, 2E, 2F (саркогликанопа-тии), 2G-2M.

• ПМД Эмери-Дрейфуса.

• Офтальмофарингеальная форма ПМД.

• Дистальные миопатии:

= дистальная миопатия типа 1 (MPD 1, Говерса);

= миопатия Миоши;

= миопатия Веландера;

= тибиальная («финская») миопатия;

= миопатия Нонака (миопатия с включениями).

## Эпидемиология

Наиболее распространены ПМД Дюшенна (0,3-5 случаев на 100 000 населения), ПМД Беккера (2,4 на 100 000) и ПМД Ландузи-Дежерина (5 на 100 000). Реже наблюдают конечност-но-поясные формы ПМД (0,1-1,3 на 100 000), ПМД Эмери-Дрейфуса (1-2 на 100 000), окулофарингеальную ПМД, дистальные миопатии (1,3-3,3 на 100 000).

## Этиология и патогенез

Все ПМД - генетически обусловленные заболевания. Гены ПМД, их локализация и белковые продукты, а также соответствующие коды MIM приведены в табл. 17.1.

## Клиническая картина

Для всех ПМД типичны мышечная слабость различной степени выраженности и мышечные атрофии. Тип распределения мышечной слабости при ПМД - один из основных диагностических критериев. Для каждой из форм ПМД характерно избирательное поражение определенных мышц при сохранности других, рядом расположенных. В целом типичный миопатиче-ский симптомокомплекс включает следующие признаки.

• Симметричная проксимальная мышечная слабость различной степени выраженности (мышечная сила от 3-4 баллов на ранней и до 1-0 - на поздних стадиях заболевания), постепенно развивающиеся атрофии мышц.
• Симптом Говерса: больной, для того чтобы подняться из положения на корточках, опирается руками об пол, затем поднимается, опираясь руками об колени, - «взбирается по себе». Этот рано появляющийся симптом обусловлен слабостью мышц бедер и тазового пояса.

• Затруднения при ходьбе по лестнице - больной помогает себе с помощью рук.

• «Утиная» (переваливающаяся) походку, связанная со слабостью мышц тазового пояса.

• Поясничный гиперлордоз, обусловленный слабостью мышц тазового пояса и спины.

• «Крыловидные» лопатки вследствие слабости передней зубчатой мышцы, а также других мышц, фиксирующих лопатку.

Источник KingMed

**Таблица 17.1.** Генетическая характеристика наиболее распространенных форм ПМД

| MIM | Название | Наследование | Локализация гена | Ген | Белковый продукт гена |
|---|---|---|---|---|---|
| 310200 | ПМД Дюшенна | ХР | Хр21.2 | *DMD(DYS)* | Дистрофин |
| 310200 | ПМД Беккера | ХР | Хр21.2 | *DMD(DYS)* | Дистрофин |
| 310300 | ПМД Эмери-Дрейфуса, Х-сцепленная форма | ХР | Xq28 | Ген эмерина, *EDMD* | Эмерин |
| 181350 | ПМД Эмери-Дрейфуса, аутосомно-доминантная форма | АД | 1 q21.2 | Ген ламина А/С*(LMNA/C)* | Ламин А/С |
| 604929 | ПМД Эмери-Дрейфуса, аутосомно-рецессивная форма | АР | 1 q21.2 | Ген ламина А/С*(LMNA/C)* | Ламин А/С |
| 158900 | ПМД Ландузи-Дежерина | АД | 4q35 | *FSHMD1A* | - |
| 164300 | Окулофарингеальная форма, аутосомно-доминантная форма | АД | 14q11.2-13 | *PABP2* | Полиаденилин-ассоциированный белок |
| 257950 | Окулофарингеальная форма, аутосомно-рецессивная форма. | АР | 14q11.2-13 | *PABP2* | Полиаденилин-ассоциированный белок |
| | Конечностно-поясные ПМД, аутосомно-доминантные формы | | | | |
| 159000 | 1A | АД | 5q31 | | Миотилин |
| 159001 | 1B | АД | 1q21 | | Ламин А/С |
| 607801 | 1C | АД | 3p25 | *CAV3* | Кавеолин-3 |
| 603511 | 1D | АД | 7q | - | - |
| - | 1E | АД | 6q23 | - | - |

*Окончание табл. 17.1*

| MIM | Название | Наследование | Локализация гена | Ген | Белковый продукт гена |
|---|---|---|---|---|---|
| 608423 | 1F | АД | 7q32.1-q32.2 | - | - |
| 609115 | 1G | АД | 4p21 | - | - |
| | Конечностно-поясные ПМД, аутосомно-доминантные формы | | | | |
| 253600 | 2A (Эрба) | АР | 15q15.1-q21.1 | *CAPN3* | Кальпаин-3 |
| 253601 | 2B | АР | 2p13.1 | *DYSF* | Дисферлин |
| 253700 | 2C | АР | 13q12 | *SGCG* | γ-Саркогликан |
| 608009 | 2D | АР | 17q12-q21.33 | *SGCA* | α-Саркогликан (адгалин) |
| 604286 | 2E | АР | 4q12 | *SGCB* | β-Саркогликан (A3b) |
| 601287 | 2F | АР | 5q33 | *SGCD* | δ-Саркогликан |
| 601954 | 2G | АР | 17q12 | *TCAP* | Телетонин |
| 254110 | 2H | АР | 9q31-q34.1 | *TRIM32* | Motif-containing protein-32 |
| 607155 | 2l | АР | 19q13.3 | *FKRP* | Фукутин-связанный белок |
| 608807 | 2J | АР | 2q31 | *TTN* | Титин |
| 609308 | 2К | АР | 9q34.1 | *POMT1* | 0-манно-силтрансфераза-1 |
| 611307 | 2L | АР | 11p13-p12 | - | - |
| 611588 | 2M | АР | 9q31 | *FKRP* | Фукутин |

**Примечания.** Знаком «-» помечены не известные пока гены и белки; АД - аутосомно-доминантный тип наследования; АР - аутосомно-рецессивный тип наследования; ХР - Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

• Псевдогипертрофия икроножных мышц вследствие развития в них соединительной ткани (сила мышц при этом снижена).

• Ходьба на цыпочках из-за контрактур ахилловых сухожилий.

• Сохранность экстраокулярных мышц, мышц лица.

Миопатический симптомокоплекс наиболее отчетливо выявляют при ПМД Дюшенна и Беккера.

• Для ПМД Дюшенна характерно раннее начало заболевания (в 3-7 лет), быстрое прогрессирование, высокие показатели КФК, выраженная спонтанная активность по данным игольчатой ЭМГ, отсутствие дистрофина в мышцах при иммуногистохимическом исследовании. По мере прогрессирования мышечной слабости затрудняется самостоятельная ходьба, и уже в 9-15 лет больные вынуждены пользоваться инвалидным креслом, что провоцирует развитие кифосколиоза, остеопороза. На поздних стадиях у большинства больных развиваются дилатационная кардиомиопатия, слабость дыхательной мускулатуры. Интеллект чаще всего умеренно снижен.

• Клинические проявления ПМД Беккера в целом напоминают таковые при форме Дюшенна, но течение заболевания более мягкое: дебют приходится на более поздний возраст (от 2 до 21 года, в среднем в 11 лет), летальный исход наступает позже (в 23-63 года).

• Конечностно-поясные формы ПМД также характеризуются развитием миопатического симптомокомплекса. ПМД Эрба по возрасту начала заболевания, скорости прогрессирования и клиническим проявлениям напоминает форму Беккера, однако для нее нехарактерна кардиальная патология, кроме того, заболевание отмечают как у мальчиков, так и девочек. При других конечностно-поясных формах возможны слабость мышц лица и кардиомиопатия.

• ПМД Ландузи-Дежерина характеризуется выраженной слабостью мимических мышц (за исключением редкой формы без мимической слабости), симптомом «крыловидных» лопаток, слабостью дву- и трехглавых мышц плеча при интактных дельтовидных мышцах, степпажем. Как правило, интактными остаются экстраокулярные мышцы (за исключением одного подтипа) и мышцы языка и глотки, дыхательная мускулатура. У некоторых больных возникает слабость мышц тазового пояса (около 20% больных вынуждены пользоваться инвалидным креслом). Мышечные атрофии часто бывают асимметричными. У многих больных отмечают снижение слуха, кардиомио-патию или нарушения сердечного ритма.

• ПМД Эмери-Дрейфуса характеризуется наличием контрактур (чаще в локтевых, коленных суставах, задних мышцах шеи, из-за которых голова оказывается слегка запрокинутой), плечелопаточно-перонеальным распределением мышечной слабости

и атрофий с сохранностью лицевой мускулатуры. Часто отмечают нарушения ритма сердца и кардиомиопатию. Заболевание нередко дебютирует с контрактур.

• Основной симптом офтальмофарингеальной формы - хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, затем присоединяется умеренный бульбарный синдром. В дальнейшем развивается проксимальная мышечная слабость в руках и ногах.
• Дистальные миопатии характеризуются преобладанием слабости дистальных мышц. При миопатии Веландера в наибольшей степени поражаются разгибатели кистей, при миопатии Миоши - икроножные мышцы: больные плохо стоят на носках, часто спотыкаются. При миопатии Говерса, тибиальной миопатии главный симптом - степпаж из-за слабости перонеальной группы мышц, при этом миопатия Говерса склонна к дальнейшей генерализации: через 5-10 лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи, часто отмечают «свисание» I пальца на ногах и V - на руках. При тибиальной миопатии, распространенной в Финляндии, чаще всего наблюдают изолированное поражение передних большеберцовых мышц, иногда развивается кардиомиопатия.

## Диагностика

Анамнез

Сбор наследственного анамнеза может помочь установить тип наследования, однако это удается не всегда, так как достаточно часто наблюдают спорадические случаи, а при ряде ПМД возможно бессимптомное течение или стертая клиническая картина.

Для диагностики миопатий важное значение имеют возраст начала заболевания и тип распределения мышечной слабости.

• Указания на слабость с рождения или с 1-го года жизни характерны для структурных миопатий и врожденных мышечных дистрофий.

• При ПМД Дюшенна слабость мышц и изменения походки появляются в 3-6 лет. К 9-15 годам мышечная слабость распространяется практически на все группы мышц, что приводит к утрате способности к самостоятельному передвижению.

• При ПМД Беккера первые симптомы появляются в 720 лет, заболевание прогрессирует относительно медленно, способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет.

• ПМД Эрба может начинаться как в раннем детском (2 года), так и во взрослом (вплоть до 45 лет) возрасте. Дисферлинопатия (2B) обычно начинается в 12-39 лет (в среднем в 19 лет), саркогликанопатия - до 10 лет.
• ПМД Ландузи-Дежерина чаще всего дебютирует в детском и юношеском возрасте с мимической слабости и птоза, хотя иногда наблюдают и позднее начало (вплоть до 50 лет), причем в последнем случае заболевание прогрессирует относительно медленно.

• Офтальмофарингеальная ПМД начинается в возрасте 40-60 лет с хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии, птоза, слабости лицевых мышц.

• Для миопатии Веландера характерно позднее начало (в 40-60 лет) со слабости мышц, разгибающих кисти, в последующем присоединяется слабость разгибателей стоп, появляется степпаж. Миопатия Миоши начинается с симметричной слабости икроножных мышц в возрасте 20-50 лет, в последующем может присоединяться слабость рук и проксимальных отделов ног. Дистальная миопатия Говерса начинается в 1,5-26 лет со степпажа и выпадения ахилловых сухожильных рефлексов, через 5-10 лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи. Тибиальная миопатия проявляется в 40-60 лет.

Физикальное обследование

При ПМД Дюшенна, Беккера, конечностно-поясных формах наиболее выраженную слабость отмечают в пояснично-под-вздошных мышцах, мышцах бедер, дельтовидных, дву- и трехглавых мышцах плеча. Менее выражена слабость в дистальных мышцах конечностей. Лицевые мышцы остаются сохранными.

Наряду с мышечной слабостью постепенно развиваются гипотрофии пораженных мышц, вплоть до атрофии на поздних стадиях. При этом соседние мышцы могут быть полностью клинически интактны (например, при ПМД Ландузи-Дежерина дельтовидные мышцы длительное время сохраняются клинически интактными при выраженных атрофиях дву- и трехглавой мышц плеча). Впрочем, при игольчатой ЭЭГ выраженные изменения обнаруживают и в клинически интактных мышцах. Асимметричное распределение атрофий или атрофия части мышцы наиболее характерны также для ПМД Ландузи-Дежерина.
Птоз, мимическая слабость без офтальмопареза, лагофтальм характерны для ПМД Ландузи-Дежерина, ПМД Эмери-Дрейфуса.

Псевдогипертрофии мышц голеней типичны для ПМД Дюшенна, Беккера, в меньшей степени - для ПМД Эрба. Мышцы при пальпации плотные, несмотря на увеличение объема, их сила снижена.

Ранние контрактуры коленных, локтевых суставов и мышц, разгибающих шею, характерны для ПМД Эмери-Дрейфуса. Контрактуры ахилловых сухожилий отмечаются при ПМД Дюшенна, Беккера, на поздних стадиях развиваются и контрактуры коленных суставов.

Сухожильные рефлексы часто отсутствуют, причем при формах с проксимальной мышечной слабостью в первую очередь выпадают коленные рефлексы, при дистальных формах, начинающихся с мышц ног, - ахилловы, а при форме Веландера - карпорадиальные.

Признаков поражения ЦНС не выявляют. Чувствительность и координация движений не нарушаются.

Лабораторные исследования

КФК - фермент, содержащийся в основном в скелетных и сердечной мышцах. При нарушении целостности мышечной мембраны он попадает в кровоток, поэтому повышение активности КФК в крови является маркёром некроза мышечной ткани. Выделяют две фракции КФК - сердечную (MB-КФК) и мышечную (ММ-КФК). Активность MB-фракции в крови повышается при инфаркте миокарда, а ММ-КФК - при некрозе мышечных волокон.

Уровень КФК коррелирует со степенью активности процесса. На поздних стадиях заболевания активность КФК в крови снижается. При миопатиях с незначительной спонтанной активностью (структурные, митохондриальные, эндокринные миопатии) КФК, как правило, остается в пределах нормы.

При ПМД Дюшенна активность КФК в крови повышается в 20-100 раз (15 000-20 000 ЕД/л), при ПМД Беккера - в 5-20 раз (5000-7000 ЕД/л), при аутосомно-рецессивных формах конечностно-поясных ПМД 2А, 2В - в 5-80 раз, при сарко-гликанопатиях - в 15 раз и более. При большинстве аутосомно-доминантных форм конечностно-поясных ПМД КФК в норме или слегка повышен (до 1000 ЕД/л).
При ПМД Ландузи-Дежерина, Эмери-Дрейфуса активность КФК у большинства больных повышается умеренно (менее чем в 5-10 раз) или находится в пределах нормы. При большинстве дистальных миопатий уровень КФК остается нормальным (хотя при миопатии возможно его увеличение в 10-50 раз).

Необходимо помнить, что повышение активности КФК в крови наблюдают при инфаркте миокарда, инсульте, шоке, сепсисе, травмах. Небольшое повышение КФК возможно при активно текущих неврогенных процессах, а также у здоровых людей после физической нагрузки.

Инструментальные исследования

Игольчатая ЭМГ - основной метод оценки состояния мышц при ПМД. Она позволяет выявить первично-мышечный тип изменений и спонтанную активность, коррелирующую со степенью прогрессирования мышечной дистрофии. Средняя длительность, средняя амплитуда ПДЕ снижены более чем на 12% нормы, степень снижения косвенно отражает выраженность изменений в мышцах. Иногда регистрируют миопатический паттерн: мелкие потенциалы накладываются друг на друга. Спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн косвенно позволяет судить о степени активности процесса. При медленнотекущих ПМД выявляют единичные потенциалы фибрилляций и положительные острые волны (0-3), при умеренно прогрессирующих ПМД их

количество достигает 5-15. При быстротекущих ПМД (форма Дюшенна) в мышцах выявляют бурную спонтанную активность (количество потенциалов фибрилляций и положительных острых волн не поддается подсчету). По выраженности спонтанной активности можно судить и об эффективности поддерживающей терапии и реабилитационных мер (например, при ПМД Дюшенна на фоне терапии глюкокортикоидами отмечают отчетливое снижение спонтанной активности).

Мышечная биопсия выявляет атрофию и некрозы мышечных волокон, замещение их соединительной тканью, вариабельность диаметра мышечных волокон. При выявленном генетическом дефекте или при четкой клинической и ЭМГ-картине проведение биопсии не обязательно.
Развитие слабости дыхательных мышц при многих формах ПМД приводит к развитию дыхательной недостаточности, поэтому при ПМД Дюшенна, Беккера, конечностно-поясных формах проводят исследование функции внешнего дыхания, которое позволяет оценить степень снижения ЖЕЛ.

При ПМД Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса необходимо проведение ЭКГ (для выявления нарушений ритма сердца) и эхокардиографии (для выявления кардиомиопатии).

ДНК-диагностика

Для подтверждения диагноза важнейшее значение имеет ДНК-диагностика. В настоящее время разработаны молекулярно-генетические методы выявления большинства наиболее распространенных ПМД.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в два этапа: на первом этапе подтверждают первично-мышечный характер патологии, на втором - уточняют тип миопатии.

Первый этап сводится к выявлению миопатического симпто-мокомплекса и исключению спинальной/невральной мышечной атрофии с помощью ЭМГ. Существенное повышение активности КФК в крови (10 000-20 000 ЕД/л), миопатический паттерн изменения ПДЕ и бурная спонтанная активность при игольчатой ЭМГ у мальчика, заболевшего в 3-5 лет, характерны для ПМД Дюшенна. Аналогичная картина возможна при конечностно-поясной форме ПМД, поэтому различить эти два заболевания у мальчиков клинически практически невозможно. Не менее половины случаев являются спорадическими, поэтому сбор семейного анамнеза также не всегда эффективен. Уточнить диагноз в данном случае позволяет только генетический анализ. Иногда бывает очень сложно различить ПМД Дюшенна и ПМД Беккера, в таких случаях диагноз уточняют при длительном наблюдении.

Значительное повышение активности КФК и выраженная спонтанная активность в сочетании с проксимальной мышечной слабостью характерны для полимиозита и

дерматомиозита. В детском возрасте полимиозит практически никогда не развивается, в отличие от дерматомиозита. Выявление кожных проявлений облегчает дифференциальную диагностику, однако в ряде случаев они появляются существенно позже мышечного синдрома. Как правило, дерматомиозит имеет более отчетливое начало и более быстрое нарастание мышечной слабости и атрофий, чем ПМД, в затруднительных случаях могут помочь биопсия мышцы, генетический анализ. Кроме того, дерматомиозит обычно сопровождается общими симптомами воспалительного процесса (лихорадкой, повышением СОЭ); типично повышение титра анти- Jo антител. Показано также назначение глюкокортикоидов, которые при дерматомиозите через 1,5-2 мес приводят к очевидному клиническому улучшению (впрочем, и при ПМД глюкокортикоиды иногда вызывают легкое клиническое улучшение и снижение спонтанной активности по данным ЭМГ).
ПМД Ландузи-Дежерина, как правило, характеризуется четко очерченной клинической картиной, что позволяет диагностировать ее уже при осмотре. В редких случаях при полимиозите отмечают лице-плечелопаточное распределение мышечной слабости, однако при этом наблюдают более быстрое течение (нарастание слабости в течение нескольких месяцев), появление анти-Jo антител и общие симптомы (лихорадку, повышение СОЭ).

Иногда дистрофическая миотония может напоминать ПМД, но выявление миотонических феноменов (при клиническом обследовании) и миотонических разрядов (при исследовании спонтанной активности методом ЭМГ) позволяет исключить этот диагноз.

Нередки диагностические ошибки при дистальных миопатиях. Дистальный тип распределения мышечной слабости традиционно связывают с невропатиями, поэтому в случае дистальной миопатии чаще всего ставят диагноз именно полиневропатии. При стимуляционной ЭМГ выявляют снижение амплитуды М-ответа при нормальной СРВ, что ошибочно расценивают как «аксональный тип» полиневропатии, хотя в данном случае снижение амплитуды М-ответа связано с первичной атрофией мышцы. Для постановки правильного диагноза важное значение имеет игольчатая ЭМГ, которая при дистальной миопатии позволяет выявить уменьшение длительности и амплитуды ПДЕ, в отличие от их увеличения, типичного для неврального уровня поражения.

При выявлении первично-мышечного типа изменений у больного с дистальной слабостью необходимо исключить миозит с включениями, для которого характерны поражение четырехглавой мышцы бедра, слабость в дистальных мышцах рук и позднее начало. Для дифференциальной диагностики важное значение имеют данные биопсии (впрочем, необходимо помнить, что при дистальных миопатиях также иногда выявляют тельца включения).

## Лечение

В настоящий момент радикального лечения ПМД не существует. Цель лечения - поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, деформаций суставов.

Немедикаментозное лечение

Чрезмерная физическая нагрузка, как и недостаточная, приводит к нарастанию мышечной слабости. Ежедневная лечебная физкультура (ЛФК) позволяет поддерживать мышечный тонус и препятствует развитию контрактур. Комплекс ЛФК обязательно должен включать активные и пассивные упражнения, упражнения на растяжку/предупреждение контрактур и дыхательную гимнастику. Активный массаж с разминанием мышц может усиливать мышечную слабость и утомляемость, поэтому рекомендуют щадящий массаж. Физиотерапевтическое лечение больные переносят по-разному: некоторые не ощущают улучшений или даже жалуются на усиление мышечной слабости.

Медикаментозное лечение

При ПМД Дюшенна в ряде случаев применяют преднизон в относительно высоких дозах [0,75 мг/(кг×сут)], лечение часто приходится прекращать в связи с осложнениями (стероидный сахарный диабет, остеопороз и др.). Тем не менее применение преднизона на ранних стадиях заболевания может продлить способность к самостоятельному передвижению. Прием глю-кокортикоидов через день позволяет снизить риск осложнений. Увеличения мышечной силы при ПМД Дюшенна можно достичь с помощью анаболических стероидов. Терапия миобластами, предложенная П. Лоу, в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований оказалась неэффективной. Попытки генной терапии и терапии стволовыми клетками пока находятся в стадии разработки и не могут быть рекомендованы для широкого использования.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях возможно хирургическое лечение контрактур, однако при этом необходимо помнить о возможности увеличения мышечной слабости за время восстановительного лечения (вплоть до потери способности к ходьбе). В ряде случаев необходима имплантация кардиостимулятора.

## Прогноз

Наименее благоприятен прогноз при ПМД Дюшенна: уже к 9-15 годам больные теряют способность к самостоятельному передвижению, летальный исход наступает от сердечно-легочной недостаточности в среднем в 16-25 лет. При ПМД Беккера прогноз не столь неблагоприятный: способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет, а летальный исход в среднем наступает в 42 года (от 23 до 63

лет). При ПМД Ландузи-Дежерина прогноз для жизни благоприятный, хотя некоторые больные на поздних стадиях теряют способность к самостоятельному передвижению. При ПМД Эмери-Дрейфуса прогноз для жизни обычно благоприятный, однако при этой форме возможна внезапная сердечная смерть (вследствие аритмий или кардиомиопатии). При конечностно-поясных ПМД прогноз зависит от формы миопатии: при кальпаинопатии и дисферлинопатии через 10-30 лет от начала заболевания теряется способность к самостоятельному передвижению; для саркогликанопатии типично более быстрое прогрессирование - в среднем через 10 лет от начала заболевания больные нуждаются в инвалидном кресле, летальный исход наступает в 20-30 лет.

## Врожденные мышечные дистрофии и структурные миопатии

Врожденные (конгенитальные) миопатии - группа генетически обусловленных миопатий, характеризующихся ранним началом (обычно с рождения до 1 года), характерным симпто-мокомплексом (синдромом «вялого ребенка») и непрогрессирующим или медленно прогрессирующим течением. Среди кон-генитальных миопатий выделяют конгенитальные мышечные дистрофии и конгенитальные непрогрессирующие миопатии (структурные миопатии).

**МКБ-10:** G71.2. Врожденные миопатии.

## Классификация

Конгенитальные мышечные дистрофии

• Конгенитальные мышечные дистрофии, связанные с дефектами белков внеклеточного матрикса:
= конгенитальная мышечная дистрофия, связанная с дефицитом ламинина-α2 (MDC1A, мерозин-негативная);

= конгенитальная мышечная дистрофия Ульриха (склеро-атоническая).

• Конгенитальная мышечная дистрофия, связанная с дефицитом интегрина-α7 (ITGA7).

• Гликозилтрансферазные конгенитальные мышечные дистрофии:

= синдром Уолкера-Варбурга;

= конгенитальная мышечная дистрофия с поражением мышц, глаз и мозга;

= конгенитальная мышечная дистрофия Фукуямы;

= конгенитальная мышечная дистрофия со вторичным дефицитом ламинина 1 (MDC1B);

= конгенитальная мышечная дистрофия со вторичным дефицитом ламинина 2 (MDC1C);

= конгенитальная мышечная дистрофия с умственной отсталостью и пахигирией (мутация LARGE, MDC1D).

• Дефекты белков эндоплазматического ретикулума (синдром ригидного позвоночника, RSMD1).

Конгенитальные структурные миопатии

• Болезнь центрального стержня.

• Миопатия с множественными стержнями.

• Немалиновая миопатия.

• Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия.

• Миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон.

Помимо основных типов структурных миопатий, в последние годы выделен целый ряд новых форм заболевания с различными типами дефектов: миопатия с мини-стержнями, с «зебровид-ными» тельцами, с редуцированными тельцами, саркотубуляр-ная миопатия и др.

## Эпидемиология

Распространенность конгенитальных мышечный дистрофий в среднем в Европе составлет 4,6 случая на 100 000 населения. Наиболее распространена мерозин-дефицитная форма (40% всех конгенитальных мышечных дистрофий). Конгенитальная мышечная дистрофия Фукуямы распространена в Японии (7-12 на 100 000 детей), в Европе ее выявляют редко. На структурные миопатии приходится приблизительно 14% всех миопатий. Среди структурных миопатий чаще наблюдают немалиновую (20%), болезнь центрального стержня (16%), миопатию со множественными стержнями (14%). Большинство конгенитальных миопатий одинаково часто наблюдают и у мальчиков, и у девочек.

## Этиология и патогенез

Все конгенитальные мышечные дистрофии наследуются по аутосомно-рецессивному типу, генетический дефект для большинства из них установлен.

## Клиническая характеристика

Большинство конгенитальных миопатий и дистрофий проявляется синдромом «вялого ребенка» (floppy-baby); термин был предложен в 1958 г. J.G. Greenfield и соавт. для обозначения врожденной мышечной гипотонии независимо от ее генеза.

Клинические проявления синдрома «вялого ребенка» сводятся к выраженной мышечной гипотонии, слабому сопротивлению мышц при пассивных движениях, недержанию головы, задержке моторного развития, гипермобильности суставов.

Синдром «вялого ребенка» также наблюдают при спинальных мышечных атрофиях и других врожденных заболеваниях ЦНС, болезнях обмена (гликогенозы, аминоацидурии) и др. Приблизительно 80% случаев синдрома «вялого ребенка» обусловлены первичным поражением ЦНС.

Основной метод диагностики врожденных миопатий - морфологическое исследование мышц; ЭМГ лишь подтверждает первично-мышечный характер поражения на начальном этапе дифференциальной диагностики.

Классической формой конгенитальной мышечной дистрофии можно считать мерозин-негативную форму (MDC1A; конгенитальная мышечная дистрофия с дефицитом ламинина-$\alpha_2$). Наряду с синдромом «вялого ребенка» отмечают слабость лицевой мускулатуры, мышц туловища и дыхательной мускулатуры.

У большинства развиваются контрактуры тазобедренных, коленных и локтевых суставов, мышц-разгибателей шеи, сколиоз, позже может присоединиться наружная офтальмоплегия. Несмотря на задержку моторного развития, большинство детей способны самостоятельно сидеть, некоторые могут самостоятельно ходить (при частичном дефиците мерозина). Тяжесть клинической картины зависит от выраженности генетического дефекта, в легких случаях развивается проксимальная мышечная слабость с контрактурами с фенотипом ПМД Эмери-Дрейфуса. Мышечная слабость не прогрессирует либо прогрессирует очень медленно. При ЭМГ выявляют первично-мышечный тип изменений, при этом спонтанная активность мышечных волокон либо отсутствует, либо незначительна. При исследовании проводящей функции периферических нервов у многих больных обнаруживают умеренно выраженную сенсо-моторную демиелинизирующую полиневропатию, не вносящую существенного вклада в клиническую картину. В некоторых случаях отмечается легкая задержка умственного развития, однако у большинства больных интеллект сохранен. Примерно у 30% детей могут отмечаться эпилептические приступы.
Для конгенитальной мышечной дистрофии Фукуямы типичны выраженная мышечная слабость (дети либо вообще не способны самостоятельно ходить, либо начинают ходить только в возрасте 2-8 лет), симптоматическая эпилепсия (у 50%), умственная отсталость, офтальмологическая патология (микро-фтальмия, гипоплазия сетчатки, катаракта, близорукость, косоглазие). Характерны множественные и разнообразные изменения на МРТ (дисплазия, агирия, расширение желудочков, кисты). Смерть чаще всего наступает до 11 лет от дыхательной недостаточности.

Для конгенитальной мышечной дистрофии Ульриха, помимо синдрома «вялого ребенка», характерны кифоз, контрактуры проксимальных суставов, гипермобильность дистальных суставов, дисплазия тазобедренных суставов, гиперкератоз. Способность к самостоятельной ходьбе зависит от тяжести течения, однако к 2-10 годам, как правило,

утрачивается из-за выраженных контрактур. Смерть наступает от дыхательной недостаточности на 1-2-м десятилетии жизни.

Синдром Уолкера-Варбурга - одно из самых тяжелых кон-генитальных нервно-мышечных заболеваний (средняя продолжительность жизни - 9 мес). Наблюдают многочисленные врожденные аномалии: менингоцеле, агирию, агенезию мозолистого тела, гипоплазию пирамидного тракта, расширение желудочков, микроцефалию, микрофтальмию, гипоплазию зрительных нервов, катаракту, глаукому и другие изменения, приводящие к слепоте, синдром «вялого ребенка», бульбарные нарушения.

## Диагностика

Анамнез

Первые симптомы могут появиться еще внутриутробно (слабое шевеление плода). Мышечная слабость обычно присутствует с рождения или возникает в первые месяцы жизни. Типична задержка моторного развития: дети поздно начинают держать голову, переворачиваться и садиться. Из-за слабости мышц спины больные не могут сидеть с прямой спиной, впоследствии развивается кифосколиоз.
Выяснение семейного анамнеза может помочь установить тип наследования. При болезни центрального стержня в семейном анамнезе могут быть указания на случаи злокачественной гипертермии.

Физикальное обследование

Для новорожденных с конгенитальной миопатией типичны гипотония, пониженная двигательная активность, отставание в моторном развитии, слабое сосание. При некоторых формах отмечают офтальмопарез (конгенитальная мышечная дистрофия Фукуямы, центронуклеарная миопатия), птоз, мимическую слабость (мерозин-дефицитная конгенитальная мышечная дистрофия, немалиновая миопатия).

При конгенитальных мышечных дистрофиях доминирует слабость в проксимальных отделах конечностей, для структурных миопатий характерны диффузная мышечная слабость и умеренные гипотрофии.

Часто наблюдаются переразгибание в суставах либо их сги-бательные контрактуры. Возможны множественные костно-суставные деформации (дисплазия тазобедренных суставов, деформации пальцев, грудины). Сухожильные рефлексы чаще отсутствуют, но могут быть в норме или снижены.

Интеллект при мерозиннегативной конгенитальной мышечной дистрофии обычно нормальный, а при синдроме Уолкера-Варбурга и конгенитальной мышечной дистрофии Фукуямы снижен.

Чувствительных и координаторных нарушений не выявляют.

Лабораторные исследования

Наиболее высокий уровень КФК наблюдают при гликозил-трансферазных формах (конгенитальная мышечная дистрофия Фукуямы, синдром Уолкера-Варбурга и др.), в меньшей степени он повышается при конгенитальной мышечной дистрофии Ульриха, миопатии с синдромом ригидного позвоночника и интегрин-дефицитной конгенитальной мышечной дистрофии. При мерозин-дефицитной конгенитальной мышечной дистрофии уровень КФК зависит от тяжести заболевания (повышен в 2-150 раз). Для структурных миопатий характерны нормальные или незначительно повышенные показатели КФК.

Инструментальные исследования

При конгенитальных миопатиях ЭМГ позволяет подтвердить первично-мышечный характер патологии. Длительность ПДЕ обычно умеренно снижена (не более чем на 20%); амплитуда ПДЕ может быть снижена, слегка повышена или быть в норме; миопатический паттерн нехарактерен. Спонтанная активность либо отсутствует, либо представлена единичными потенциалами фибрилляций и положительными острыми волнами.

При стимуляционной ЭМГ иногда выявляют незначительное снижение скоростей проведения по сенсорным и моторным нервам (в частности, при мерозин-негативной конгенитальной мышечной дистрофии).

Основной метод диагностики структурных миопатий - морфологическое исследование. При болезни центрального стержня световая микроскопия позволяет выявить центральные стержни (уплотненные структуры с четкими контурами, расположенные вдоль всего мышечного волокна), при немалиновой миопатии - палочковидные тельца, при центронуклеарной миопатии - центрально расположенные ядра не менее чем в 50% мышечных волокон. Врожденная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон характеризуется атрофией мышечных волокон типа 1 (их диаметр на 45-54% меньше, чем у волокон типа 2).

При конгенитальных мышечных дистрофиях обнаруживают разрастание соединительной ткани, вариабельность диаметра мышечных волокон, их атрофию и некрозы (последние редки при структурных миопатиях).

При некоторых врожденных миопатиях МРТ головного мозга позволяет выявить агирию, понтоцеребеллярную гипоплазию, энцефаломенингоцеле и др. Наиболее грубые изменения наблюдают при синдроме Уолкера-Варбурга, менее выраженные - при конгенитальной мышечной дистрофии Фукуямы, конгенитальной мышечной дистрофии с поражением мышц, глаз, мозга.

Дифференциальная диагностика

Симптомокомплекс «вялого ребенка» может развиться как при патологии ЦНС, так и при мышечных заболеваниях, поэтому первый этап дифференциальной диагностики направлен на определение уровня поражения. В первую очередь показана ЭМГ (хотя у детей 1-го года жизни выполнить исследование на должном уровне достаточно сложно). Также применяют мышечную биопсию и генетический анализ (для исключения спинальной мышечной атрофии Верднига-Гоффмана).

На втором этапе определяют форму конгенитальной миопатии или мышечной дистрофии. В настоящий момент основным методом дифференциальной диагностики является мышечная биопсия.

## Лечение

Специфической терапии не существует, цель лечения - коррекция ортопедических нарушений (дисплазия тазобедренных суставов, сколиоз), профилактика контрактур, поддержание мышечной силы, терапия кардиомиопатии и симптоматической эпилепсии.

Немедикаментозное лечение

Применяют общепринятые при миопатиях методы (ЛФК, массаж).

Медикаментозное лечение

Проводят витамино- и антиоксидантную терапию. При симптоматической эпилепсии назначаются противоэпилептические препараты.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях необходимо хирургическое лечение контрактур, сколиоза.

## Прогноз

Прогноз зависит от формы конгенитальной миопатии. При синдроме Уолкера-Варбурга, быстропрогрессирующей немалиновой миопатии прогноз неблагоприятный, летальный исход наступает в течение первых лет жизни. При мерозин-дефи-цитной конгенитальной мышечной дистрофии, конгениталь-ной мышечной дистрофии Фукуямы продолжительность жизни существенно больше, хотя при тяжелых формах этих заболеваний летальный исход может наступить в детском или юношеском возрасте (10-20 лет). При структурных миопатиях в большинстве случаев течение непрогрессирующее.

## Митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии

Митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии - группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами митохондрий, сопровождающимися нарушением тканевого дыхания.

Источник KingMed

**МКБ-10:** G71.3. Митохондриальная миопатия, не классифицированная в других рубриках. H49.8. Синдром Кирнса-Сейра. H49.4. Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия. G40.4. MERRF-синдром.

## Классификация

Спектр митохондриальных болезней весьма широк, но только часть из них приводит к развитию первично-мышечной патологии. Наиболее распространены следующие мито-хондриальные заболевания и синдромы, сопровождающиеся миопатией.

• Митохондриальная миопатия с лактат-ацидозом и инсуль-топодобными эпизодами (MELAS).

• Миоклонус-эпилепсия с «рваными красными волокнами» (MERRF).

• Хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия.

• Синдром Кирнса-Сейра.

• Генетически обусловленные формы дефицита карнитина (недостаточность карнитин-пальмитоил трансферазы и др.).

## Эпидемиология

Точные данные о распространенности митохондриальных заболеваний отсутствуют, наблюдают их достаточно редко.

## Этиология и патогенез

К нарушению функции митохондрий приводят точечные мутации или делеции различной длины митохондриальной

ДНК. Клинически наиболее выраженные изменения наблюдают в тканях с высоким обменом (мышцы, мозг, сердце и др.). Часто поражаются экстраокулярные мышцы, так как они содержат в несколько раз большее количество митохондрий, чем скелетные мышцы.

Гистологический маркёр митохондриальных миопатий - нарушение синтеза белков в митохондриях. Скопление увеличенных митохондрий под сарколеммой обусловливает характерную морфологическую картину «рваных красных волокон» (при окраске по Гомори).
Для митохондриальных миопатий характерно явление гете-роплазмии - различное соотношение нормальных и мутантных митохондриальных ДНК в клетках, что влияет на тяжесть клинических проявлений.

Синдром MERRF в большинстве случаев обусловлен мутацией A8344G, MELAS - мутацией A3243G (80% случаев). Для митохондриальной патологии характерно наследование по материнской линии, часто наблюдают спорадические случаи.

## Клиническая картина

Для митохондриальных миопатий характерны полиорган-ность патологии, относительная динамичность симптомов, сочетание с эпилептическими приступами, инсультоподобными эпизодами, пигментным ретинитом, мозжечковой атаксией, нейросенсорной тугоухостью, нарушением проводимости сердца и другими симптомами.

Выраженность клинической симптоматики варьирует от субклинических изменений до тяжелых фатальных случаев, что связано с уровнем гетероплазмии и выраженностью митохон-дриального дефекта.

Синдром MERRF характеризуется сочетанием миопатии, миоклонии (60%), эпилептических приступов (45%), атаксии, деменции, атрофии зрительных нервов (20% случаев) и тугоухости. В 20% случаев наблюдают полиневропатию (сенсорные нарушения).

MELAS характеризуется началом в детском возрасте, низкорослостью, инсультоподобными эпизодами (85%), многократными приступами рвоты (90%), тугоухостью (25%), миокло-нической эпилепсией, деменцией (50% больных), умеренной проксимальной миопатией, хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией.

Для синдрома Кирнса-Сейра характерны хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, проксимальная мышечная слабость (90%), дисфагия (50%), нарушение проводимости сердца, атаксия (90%), пигментная ретинопатия, тугоухость (90% случаев). Также существует изолированная хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия, связанная с митохондриальной патологией, которая обычно начинается в зрелом возрасте.

## Диагностика

Анамнез

Синдром MERRF чаще всего начинается в юношеском возрасте, синдром MELAS - в среднем в 10 лет (от 2 до 40 лет), синдром Кирнса-Сейра - до 20 лет. Изолированная хроническая наружная офтальмоплегия может начинаться поздно. Течение митохондриальных заболеваний чаще медленно прогрессирующее.

Физикальное обследование

Возможны птоз различной степени выраженности, чаще двусторонний (асимметричный или симметричный), наружный офтальмопарез (ограничение подвижности глазных яблок, не укладывающееся в топику поражения глазных нервов, диплопия, более выраженная в крайних отведениях глазных яблок), слабость мимической мускулатуры. Мышечная слабость умеренная, больше выражена в

проксимальных отделах конечностей. Сухожильные рефлексы часто сохранны. Могут развиться контрактуры ахилловых сухожилий.

Лабораторные исследования

Биохимическими маркёрами митохондриальных заболеваний являются лактат, пируват и ряд других показателей. Концентрацию лактата в крови определяют натощак и на фоне пищевой нагрузки (глюкозотолерантный тест); лактат-аци-доз характерен для синдромов MELAS, MERRF, Кирнса-Сейра (у 80% больных) и других митохондриальных заболеваний. При митохондриальных заболеваниях также может выявляться аминоацидурия. Повышение активности КФК в крови наблюдают при синдроме MELAS; при синдроме MERRF уровень КФК чаще нормален.

ДНК-диагностика

На практике исследуют митохондриальную ДНК клеток крови на известные мутации.

Инструментальные исследования

При игольчатой ЭМГ обычно выявляют первично-мышечный тип изменений ПДЕ, хотя в части случаев их параметры могут быть в пределах нормы; часто отмечают умеренное снижение длительности ПДЕ при повышенной амплитуде. Спонтанная активность при митохондриальной патологии либо отсутствует, либо минимальна. При синдроме MELAS возможно незначительное снижение скоростей проведения по сенсорным и моторным нервам.

КТ, МРТ при синдроме MELAS позволяют выявить множественные очаги, не укладывающиеся в границы сосудистых бассейнов.

Морфологическим маркёром митохондриальных миопатий считают «рваные красные волокна» в скелетных мышцах (выявляют при синдроме MERRF и в 98% случаев - при синдроме Кирнса-Сейра). В ряде случаев феномен «рваных красных волокон» не выявляют; точность исследования можно повысить с помощью гистохимической оценки активности митохондри-альных ферментов.

В качестве более щадящего скринингового метода диагностики можно использовать цитохимический анализ лимфоцитов.

Дифференциальная диагностика

Сочетание симптоматической эпилепсии, миоклонии, инсультоподобных эпизодов и миопатии позволяет заподозрить митохондриальную патологию. Выявление лактат-ацидоза подтверждает это предположение. Далее проводят мышечную биопсию (или цитохимический анализ лимфоцитов) и ДНК-диагностику. При отсутствии характерных для митохондри-альной патологии биохимических, морфологических маркёров диагноз митохондриальной миопатии не исключается.

В этом случае могут помочь пробный курс лечения и динамическое наблюдение.

Затруднения в дифференциальной диагностике может вызвать изолированная легкая миопатия без энцефалопатиче-ских, офтальмологических нарушений. ПМД в данном случае можно исключить с помощью игольчатой ЭМГ. Для дифференциальной диагностики со структурными миопатиями проводят мышечную биопсию.

Хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия, помимо митохондриальной патологии, может быть обусловлена миастенией, эндокринной офтальмопатией, офтальмофарин-геальной ПМД, синдромом Миллера-Фишера.

Для миастении характерны динамичность клинических проявлений, синдром патологической мышечной утомляемости, нарушение нервно-мышечной передачи по данным декремент-теста, положительная реакция на введение неостигмина метил-сульфата. Более сложна дифференциальная диагностика при конгенитальной миастении, при которой возможны умеренно выраженный синдром патологической мышечной утомляемости и незначительный блок нервно-мышечной передачи с неполной или недостаточной реакцией на неостигмина метилсульфат. В то же время при митохондриальной миопатии также возможны легкое нарушение нервно-мышечной передачи и слабоположительная реакция на введение неостигмина метилсульфата. В диагностически затруднительных случаях проводят мышечную биопсию, а также кураре-тест.

Эндокринную миопатию исключают с помощью ультразвукового исследования глазниц (отек ретробульбарной клетчатки, утолщение мышц), щитовидной железы, а также определения концентрации гормонов щитовидной железы в крови.

Офтальмофарингеальная ПМД отличается от митохондри-альной офтальмопатии выраженной спонтанной активностью мышечных волокон (игольчатая ЭМГ) и повышенной активностью КФК в крови.

Синдром Миллера-Фишера (вариант СГБ с глазодвигательными нарушениями) отличается от митохондриальных миопатий острым началом, быстрым развитием симптоматики (в течение месяца). Диагноз подтверждают с помощью игольчатой ЭМГ (денервационно-реиннервационный процесс) и исследования проводящей функции периферических нервов (признаки демиелинизации). Следует помнить, что при мито-хондриальных миопатиях может развиться умеренно выраженная полиневропатия, чаще сенсорная (синдромы MERRF, MELAS, Кирнса-Сейра). При синдроме Миллера-Фишера в 90% случаев выявляют антитела GQ1b.

## Лечение

Немедикаментозное лечение

Рекомендуют общее для всех миопатий лечение: ЛФК, массаж.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает энерготропные препараты, витамины, антиоксиданты. Назначение левокарни-тина [по 50-75 мг/(кг×сут)], препаратов коэнзима $Q_{10}$* (по 30-90 мг/сут), янтарной кислоты (по 50-100 мг/сут), витаминов (рибофлавин, никотинамид, аскорбиновая кислота) нередко приводит к частичному регрессу симптоматики. При симптоматической эпилепсии назначаются противоэпилептические препараты.

## Прогноз

Прогноз зависит от формы митохондриальной патологии, характера дефекта митохондриальной ДНК и уровня гетеро-плазмии. При синдроме MELAS продолжительность жизни от начала заболевания достигает 20-40 лет, причиной летального исхода могут быть сердечно-легочная недостаточность, эпилептический статус. При синдроме Кирнса-Сейра летальный исход наступает к 30-40 годам. При изолированной хронической наружной офтальмоплегии длительность жизни не сокращается, хотя в ряде случаев наступает полная офтальмоплегия.

## Миотонические расстройства

Миотонии - группа наследственных заболеваний, проявляющихся замедленным расслаблением мышц и относящихся к каналопатиям (заболеваниям, связанным с патологией ионных каналов). Типичные признаки миотонии - миотониче-ские феномены и миотонические разряды, выявляемые при клиническом обследовании и игольчатой ЭМГ соответственно.

**МКБ-10:** G71.1. Миотонические расстройства.

## Классификация

Наиболее известны следующие формы миотоний (в скобках приведены синонимы и коды MIM).

• Дистрофическая миотония (Штейнерта-Куршмана-Баттена-Россолимо):

= тип 1 (160900);

= тип 2 (602668).

• Конгенитальная аутосомно-доминантная миотония (Томсена, 160800).

• Конгенитальная аутосомно-рецессивная миотония (Беккера, 255700).

• Парамиотония Эйленбурга (168300).

• Нейромиотония (синдром Исаакса).

• Хондродистрофическая миотония (синдром Шварца-Ямпеля, 255800).

## Эпидемиология

Наиболее распространена дистрофическая миотония (2,113,5 случая на 100 000), реже наблюдают миотонии Томсена и Беккера. Нейромиотония Исаакса, синдром Шварца-Ямпеля и парамиотония Эйленбурга относятся к редким заболеваниям.

## Этиология и патогенез

Выделяют три типа дистрофической миотонии, наиболее частый (98% случаев) из них - тип 1, ген которого картирован в локусе 19q13. Все три типа дистрофической миотонии имеют аутосомно-доминантный тип наследования с различной пенетрантностью.
Дистрофическая миотония типа 1 связана с увеличением количества тринуклеотидных повторов CTG (которое может достигать нескольких тысяч) в гене *DMPK*. Тяжесть заболевания зависит от количества тринуклеотидных повторов. Ген *DMPK* кодирует миотонин-протеинкиназу. Этот белок присутствует не только в скелетных, но и в сердечной мышце и ЦНС, что и обусловливает основные клинические проявления дистрофической миотонии (поражение скелетных мышц, нарушение проводимости сердца, легкое снижение интеллекта).

Врожденная миотония Томсена также наследуется по аутосомно-доминантному типу. Схожую клиническую картину имеет ее аллельная аутосомно-рецессивная форма - миотония Беккера. Врожденная миотония связана с патологией хлорных каналов, ген *CLCN1* локализован в локусе 7q35. Вследствие изменения структуры белка, кодируемого этим геном, нарушается проникновение хлора в мышечную клетку, что приводит к замедлению расслабления мышечного волокна и нестабильности мембраны.

Парамиотония Эйленбурга связана с патологией натриевых каналов, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Ген *SCN4A* картирован в локусе 17q35. Механизмы формирования парамиотонических проявлений связаны с повышенной возбудимостью мембраны мышечных волокон и нарушением функционирования сократительных элементов мышцы.

Большинство нейромиотоний - приобретенные заболевания, но одна из форм является наследственной. Наиболее часто наблюдают идиопатическую нейромиотонию (синдром Исаакса). Часть случаев нейромиотонии имеет паранеопла-стическую этиологию (в частности, нейромиотония описана при тимоме, легочной карциноме, плазмацитоме, лимфоме Ходжкина и т.д.).

Установлено, что заболевание имеет неврогенную природу, так как введение кураре купирует мышечные спазмы. Тем не менее патогенез нейромиотонии остается неясным до сих пор. Выявление повышенного титра антител к потенциал-зависимым калиевым каналам позволило считать приобретенный синдром Исаакса

аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунный характер приобретенной нейромиотонии подтверждается также наблюдаемой в ряде случаев эффективностью плазмафереза.

## Клиническая характеристика

Классический клинический тест на выявление миотонии - симптом «кулака»: больной не в состоянии быстро разжать крепко сжатый кулак, вместо этого он разжимает кулак медленно и с усилием, как при замедленной киносъемке. При повторных попытках миотонический феномен угасает. Исключение составляет парамиотония Эйленбурга, при которой, наоборот, скованность усиливается при повторных движениях.

Трудности для больного могут возникать при разжимании сжатых челюстей, попытке быстро встать со стула, быстро открыть зажмуренные глаза. Перед подъемом по лестнице больной «замирает» (время на расслабление мышц), подъем на первую ступеньку для него представляет большую трудность, чем дальнейший подъем. При перкуссии мышцы возникает «мышечный валик», исчезающий через несколько секунд. Наиболее характерный для миотонии феномен выявляют при игольчатой ЭМГ. При введении и перемещении игольчатого электрода возникают миотонические разряды с характерным звуком «пикирующего бомбардировщика».

Миотонические феномены фактически патогномоничны, в связи с этим диагностика миотонии не представляет особой сложности. Вместе с тем нередко больные не могут адекватно описать свое состояние и жалуются на трудности при подъеме по лестнице, вставании со стула, которые интерпретируют как проксимальную мышечную слабость, что и приводит к ошибочной диагностике миопатии, миастении, полимиозита и др.

Отличительная клиническая особенность врожденной мио-тонии - гипертрофия отдельных мышечных групп, создающая впечатление об атлетическом телосложении больного. Как правило, при миотонии Томсена миотонические феномены выражены более ярко, чем при дистрофической. Мышечная сила у большинства больных остается сохранной, но может быть и снижена, особенно в дистальных мышцах рук.
Дистрофическая миотония характеризуется сочетанием миотонических феноменов, мышечной слабости и атрофий. В клинической картине дистрофической миотонии типа 1 сочетаются миотонические феномены (симптом «кулака»; симптом «валика» при перкуссии мышц, языка; миотониче-ская задержка при открывании глаз и рта) и миопатические черты (преимущественно дистальная мышечная слабость с постепенно прогрессирующими мышечными атрофиями и частым развитием степпажа). Лицо многих больных приобретает характерное выражение, получившее название *facies myotonica* (гипомимия, «скорбное» выражение, частичный птоз, атрофии височных и жевательных мышц, лобно-височ-ное облысение). Миотонические феномены выражены слабее, чем при врожденной миотонии. Дистрофическая миотония типа 2 характеризуется сочетанием проксимальной мышечной слабости и слабости

дистальных мышц рук при относительной сохранности мышц лица и дистальных отделов ног. Кардиомиопатия обычно отсутствует.

Дистрофическая миотония - мультисистемное заболевание. Кроме нервно-мышечных симптомов, у большинства больных наблюдают сердечную патологию (аритмии, гипертрофию левого желудочка и др.), церебральные симптомы (когнитивные нарушения или невысокий уровень интеллекта, гиперсомнию), эндокринные расстройства (у мужчин часто наблюдают гипого-надизм, импотенцию, у женщин - нарушения менструального цикла). Катаракту выявляют у 90% больных, она может быть единственным клиническим признаком заболевания. Для дистрофической миотонии характерен феномен антиципации (т.е. усиление симптоматики в последующих поколениях, поэтому изолированную катаракту часто обнаруживают при обследовании родителей пациента).

Парамиотония Эйленбурга отличается возникновением мио-тонических реакций, мышечного спазма и пареза на холоде (холодовая миотония). Приступ холодовой миотонии может длиться несколько минут или часов, затем проходит, и в межприступный период никаких симптомов не отмечают. При других миотониях также возможно усиление миотонических феноменов на холоде, но и в тепле они полностью не исчезают. Еще одним важным отличием этого заболевания от миотонии Томсена является пародоксальная реакция на повторные физические упражнения: при миотонии Томсена миотонические феномены при повторении движения уменьшаются, а при пара-миотонии, наоборот, усиливаются.
Нейромиотонии - группа заболеваний, связанных с нарушением возбудимости периферических нервов, проявляющимся мышечной скованностью, спазмами (крампи) и постоянной мышечной активностью на ЭМГ. Мышечные спазмы при ней-ромиотонии, как правило, безболезненны и сопровождаются ЭМГ-признаками, характерными для произвольного напряжения мышцы, но, в отличие от последнего, больные не могут расслабить напряженную мышцу. Характерно сочетание генерализованных миокимий и миотонической задержки движений (симптом «кулака» и др.), в то же время перкуторные миотони-ческие феномены отсутствуют.

## Диагностика

Анамнез

Дистрофическая миотония типа 1 чаще дебютирует в юношеском либо взрослом возрасте (хотя возможны и конгениталь-ные формы), тяжесть состояния и степень прогрессирования зависят от генетического дефекта (коррелируют с количеством тринуклеотидных повторов). При тщательном сборе семейного анамнеза часто удается выявить отдельные симптомы в старших поколениях (изолированная катаракта, птоз или легкая слабость мимических мышц). Миотония Томсена может дебютировать как

в детском, так и во взрослом возрасте, течение заболевания медленное. Миотония Беккера начинается в 4-12 лет и имеет более тяжелое течение, чем миотония Томсена.

Физикальное обследование

Основной диагностический признак миотонии - миотони-ческий феномен. Атлетическое или нормальное телосложение, отсутствие мышечной слабости характерны для врожденных миотоний (Томсена и Беккера), нейромиотонии. При дистрофической миотонии выявляют снижение силы и атрофии мышц, чаще умеренные и симметричные. При дистрофической миото-нии типа 1 мышечная слабость имеет дистальное распределение, при дистрофической миотонии типа 2 - проксимальное. Сухожильные рефлексы при дистрофической миотонии могут отсутствовать, при врожденной миотонии наблюдают миотони-ческий феномен - замедленное возвращение голени в исходное положение после вызывания коленного рефлекса.

Лабораторные исследования

При дистрофической миотонии может быть незначительно повышена активность КФК в крови. При нейромиотонии выявляют антитела к потенциал-зависимым калиевым каналам (в 50% случаев). Титр антител снижается на фоне лечения.

Инструментальные исследования

Игольчатая ЭМГ - основной инструментальный метод диагностики миотоний. Миотонические разряды - патогномоничный признак миотонии. При врожденной миотонии параметры ДЕ остаются в пределах нормы, при дистрофической миотонии выявляют сочетание миопатических и невропатических черт; спонтанная активность, помимо миотонических разрядов, представлена потенциалами фибрилляций, положительными острыми волнами.

У больных с парамиотонией в покое вне охлаждения регистрируют нормальные ПДЕ и редкие миотонические разряды. После произвольного сокращения мышцы возникает ее напряжение или мышечная судорога, вслед за которой возникает парез. В период напряжения наблюдают миотонические разряды, в период пареза - отсутствие как спонтанной, так и произвольной активности, а также отсутствие (или резкое снижение) вызванных электрического и механического ответов мышцы. Для диагностики парамиотонии проводят холодовую пробу: при незначительном охлаждении конечности появляются миотонические разряды, при дальнейшем охлаждении исчезают как миотонические феномены, так и ПДЕ (наступает «биоэлектрическое молчание»).

При нейромиотонии исследование игольчатыми электродами в покое выявляет постоянную активность ДЕ. Регистрируются также дуплеты, триплеты ПДЕ, миокимические разряды, разряды высокой частоты. На фоне терапии карбамазепином

активность ДЕ снижается. С помощью иммуносупрессивной терапии иногда удается достичь ремиссии, в этом случае спонтанная активность отсутствует либо активность ДЕ минимальна.

ДНК-диагностика

ДНК-диагностика дистрофической миотонии основана на выявлении повышенного количества CTG-повторов в гене *DMPK*.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в два этапа: выявляют миотонические феномены (клинически и при ЭМГ) и устанавливают формы миотонии.

Игольчатая ЭМГ выявляет патогномоничные миотонические разряды, которые следует отличать от псевдомиотонических, наблюдаемых при различной патологии (полимиозите, мышечных заболеваниях). Амплитуда миотонического разряда уменьшается к концу разряда, в то время как амплитуда псевдо-миотонического разряда остается стабильной.

В типичных случаях дифференцировать дистрофическую и врожденную миотонию удается по клиническим данным. Тем не менее при врожденной миотонии в ряде случаев выявляют легкую слабость дистальных мышц рук и незначительную спонтанную активность при ЭМГ, что имитирует дистрофическую миотонию.

В пользу последней свидетельствуют полиорганность патологии, катаракта и нарушения ритма сердца, а также мимическая слабость или частичный птоз.

На холоде миотонические проявления усиливаются во всех случаях, заподозрить парамиотонию можно при эпизодах холодовых параличей и исчезновении скованности мышц в теплом помещении.

Схожую с нейромиотонией клиническую картину (постоянная мышечная активность) имеет синдром ригидного человека (stiff-man syndrome). В отличие от нейромиотонии, при синдроме ригидного человека мышечная активность уменьшается во сне, а также после введения диазепама.

## Лечение

Цель лечения при миотонии - снижение выраженности миотонических проявлений, при нейромиотонии - устранение постоянной мышечной активности и по возможности достижение ремиссии.

Немедикаментозное лечение

Диета с ограничением солей калия может уменьшить мио-тонические проявления. Следует избегать переохлаждения, так как холод усиливает любые миотонические

реакции. При дистрофической миотонии показаны все немедикаментозные методы лечения ПМД (ЛФК, массаж и др.).

Медикаментозное лечение

Радикального лечения миотонии не существует. Для уменьшения выраженности миотонических проявлений используют фенитоин в дозе 200-400 мг/сут перорально. Курсы диуретиков (не калийсберегающих) позволяют снизить уровень калия в крови и уменьшить миотонические проявления.

Нейромиотонические проявления уменьшаются при назначении карбамазепина. Ремиссии иногда удается достичь с помощью иммуносупрессивной терапии [преднизолон по 1 мг/(кгхсут) через день, плазмаферез, иммуноглобулин человеческий нормальный 400 мг/кг внутривенно, циклофосфамид].

Хирургическое лечение

При дистрофической миотонии иногда может потребоваться имплантация кардиостимулятора.

## Прогноз

В целом прогноз для жизни при миотониях благоприятный, однако в связи с кардиальной патологией при дистрофической миотонии типа 1 возможна внезапная сердечная смерть. Прогноз для трудовой деятельности при врожденных миотониях благоприятный (с учетом рационального трудоустройства). При дистрофической миотонии может наступить инвалидизация на поздних стадиях заболевания. При идиопатической нейромиотонии прогноз для жизни благоприятный, при паранеопластических нейромиотониях прогноз зависит от основного заболевания.

# Глава 18. Наследственные дегенеративные заболевания нервной системы

Наследственные дегенеративные заболевания - гетерогенная группа прогрессирующих заболеваний, возникающих в любом возрасте и характеризующихся развитием неврологических нарушений, иногда в сочетании с поражением других органов и систем. С топографической точки зрения наследственные дегенеративные заболевания можно разделить на следующие группы/категории:

• с преимущественным поражением серого вещества головного мозга (базальных ганглиев);

• с преимущественным поражением коры головного мозга;

• с преимущественным поражением ствола головного мозга;

• с преимущественным поражением мозжечка;

• с преимущественным поражением спинного мозга.

## наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением базальных ганглиев

### Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона - наследственное, медленно прогрессирующее заболевание нервной системы с аутосомно-доминант-ным типом наследования, характеризующееся хореическими гиперкинезами, психическими нарушениями и прогрессирующей деменцией.

**Синонимы:** хорея дегенеративная, хорея наследственная, хорея прогрессирующая хроническая, хорея Гентингтона.

**МКБ-10:** G10. Болезнь Гентингтона.

### Эпидемиология

Частота в популяции колеблется и составляет в среднем 3-7 случаев на 100 000 населения.

### Этиология и патогенез

Ген болезни Гентингтона находится на коротком плече хромосомы 4 (4p16.3). Он кодирует белок гентингтин, функция которого до конца неясна. Известно, что причиной болезни Гентингтона бывает увеличение количества тринуклеотидных повторов - цитозин-аденин-гуанин, расположенных в первом экзоне гена. При хорее Гентингтона отмечают увеличение их количества (от 36 до 121). Триплет цитозин-аденин-гуанин кодирует аминокислоту глутамин, поэтому в белке образуется

удлиненный полиглутаминовый тракт. Считают, что расширенный полиглутаминовый участок белка гентингтина формирует подобие «замка-застежки», что изменяет его собственную кон-формацию и прочно соединяет его с другими белками. В результате происходит агрегация белков, нарушаются межбелковые взаимодействия, что в дальнейшем приводит к апоптозу клеток.

## Клиническая картина

Обычно заболевание манифестирует в возрасте от 20 до 60 лет. На ювенильную форму заболевания приходится около 10% всех случаев хореи Гентингтона. Самый ранний дебют заболевания отмечен в 3 года. Типичное проявление болезни Гентингтона у взрослых - хореический синдром, в подростковом возрасте его встречают очень редко. Хореические гиперкинезы возникают преимущественно в лицевой мускулатуре, что вызывает выразительные гримасы с высовыванием языка, подергиванием щек, поочередным подниманием и нахмуриванием бровей. Часто отмечают гиперкинезы в руках в виде быстрого сгибания и разгибания пальцев, в ногах в виде поочередного скрещивания и разведения ног в сторону, а также сгибания и разгибания пальцев стоп. Движения обычно не столь стремительны, как при малой хорее. Они сложнее, иногда замедленные - подобно атетоидным. По мере развития заболевания гиперкинезы усиливаются, приобретают характер атетоза и резко выраженной дистонии, затем переходящей в ригидность.

При ювенильных формах болезни Гентингтона в 50% случаев начальными симптомами бывают брадикинезия и ригидность. Судороги у взрослых с болезнью Гентингтона возникают редко, но у детей их встречают в 30-50% случаев. По мере прогрессирования заболевания у больных происходит расстройство речевых функций. В начальных стадиях хореи Гентингтона возникают нарушения, связанные со звукопроизношением, но семантическая и синтаксическая структуры речи остаются сохранными практически до последней стадии заболевания. Постепенно изменяются скорость и ритм речи. Нарушения глотания обычно появляются в последних стадиях болезни. Глазодвигательные нарушения встречают у большинства пациентов в ранних стадиях болезни. У больных нарушается автоматия саккадирующих движений глазных яблок: удлиняется латентный период начала саккадирующих движений глаз, замедляется скорость перевода взора и уменьшается точность слежения. По мере развития заболевания практически у всех пациентов возникает вертикальный, реже горизонтальный, иногда комбинированный нистагм. В редких случаях в подростковом возрасте дебютными признаками бывают психические нарушения в виде психозов, шизофреноподобного синдрома и/или мозжечковые расстройства. Течение заболевания у детей характеризуется быстрым прогрессированием, что связано с патогенезом заболевания.

## Диагностика

Нейровизуализация

При КТ/МРТ головного мозга визуализируется атрофия преимущественно головок хвостатых ядер, нарастающая по мере прогрессирования заболевания.

Лабораторная диагностика

Основные методы подтверждения диагноза - молекулярно-генетические. С помощью полимеразной цепной реакции определяют количество повторов триплета цитозин-аденин-гуанин в гене *HD*. При взрослой форме заболевания количество повторов превышает 36, при ювенильной - 50. Пренатальную диагностику проводят молекулярно-генетическими методами.

## Лечение и профилактика

Показана симптоматическая терапия. В настоящее время эффективных методов лечения не разработано.

## Гепатолентикулярная дегенерация

Гепатолентикулярная дегенерация - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *ATP7B*, который кодирует белок медьтранспортирующей АТФазы печени, и характеризующееся накоплением меди в различных органах и тканях, преимущественно в печени и базаль-ных ганглиях. Для этого заболевания разработана эффективная патогенетическая терапия.

**Синонимы:** болезнь Вильсона, болезнь Вильсона-Коновалова, дистрофия гепатоцеребральная, болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова, дистрофия гепатолентикулярная, дегенерация лентикулярная прогрессирующая.

**МКБ-10:** E83.0. Нарушения обмена меди.

## Эпидемиология

Частота гепатолентикулярной дегенерации составляет в среднем 1:35 000-100 000 живых новорожденных.

## Классификация

По классификации Н.В. Коновалова выделяют пять форм: брюшную, ригидно-аритмогиперкинетическую, дрожательно-ригидную, дрожательную и экстрапирамидно-корковую.

## Этиология и патогенез

Ген *ATP7B* картирован на длинном плече хромосомы 13 (13q14.3-q21.1). В организме человека содержится около 50-100 мг меди. В форме комплекса с альбумином транспортируется 5% абсорбированной в кишечнике меди, суточная потребность которой составляет 1-2 мг в день, 95% - в форме комплекса с одним из глобулинов сыворотки крови, синтезируемых печенью, - церулоплазмином. Также ион меди

входит в состав важных метаболических ферментов, включающих лизи-локсидазу, цитохром-С-оксидазу, супероксиддисмутазу и др. При болезни Вильсона-Коновалова нарушаются два основных процесса обмена меди в печени - выведение меди с желчью и биосинтез главного медьсвязывающего белка - церулоплазми-на. В результате в крови повышается содержание несвязанной меди, что ведет к увеличению концентрации меди в различных органах (преимущественно в головном мозге, почках, печени и роговице) и их токсическому поражению.

## Клиническая картина

Клиническая картина гепатолентикулярной дегенерации характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом.

Признаки заболевания могут появиться в детском, подростковом, юношеском, зрелом возрасте и очень редко - в 50-60 лет. Чем раньше начинается заболевание, тем тяжелее оно протекает (при отсутствии лечения). В 40-50% случаев заболевание манифестирует с поражения печени, в 35-50% - с различных неврологических и/или психических расстройств. При вовлечении в патологический процесс нервной системы часто обнаруживают кольцо Кайзера-Флейшера.

**Брюшная форма** характеризуется манифестацией заболевания до 40 лет и тяжелым поражением печени по типу хронического гепатита, цирроза печени, быстро прогрессирующего (фульминантного) гепатита.

**Ригидно-аритмогиперкинетическая форма** дебютирует в детском возрасте. Начальными симптомами могут быть трудности при выполнении мелких движений. Характерны мышечная ригидность, брадикинезия, амимия, смазанность речи, нередки эпилептические приступы, психические расстройства и умеренное снижение интеллекта. Течение заболевания прогрессирующее, с эпизодами обострений и ремиссий.

**Дрожательно-ригидная форма** - одна из наиболее частых форм гепатолентикулярной дегенерации с пиком манифестации в ювенильном возрасте. Основными симптомами бывают мышечная ригидность и тремор, усиливающийся при физическом напряжении и исчезающий во сне. В некоторых случаях возникают атетоидные и хореиформные гиперкинезы, расстройства глотания и речи.

**Дрожательная форма** начинается во 2-3-м десятилетии жизни. В клинической картине преобладает тремор. Частыми симптомами бывают брадилалия, брадикинезия, тяжелый психоорганический синдром, нередки эпилептические приступы.

**Экстрапирамидно-корковую форму** встречают реже других. Она начинается обычно как одна из вышеописанных. Для этой формы гепатолентикулярной

дегенерации характерны экстрапирамидные и пирамидные нарушения, эпилептические припадки и выраженный интеллектуальный дефицит.

## Диагностика

Клиническая диагностика

При офтальмологическом исследовании со щелевой лампой обнаруживают кольцо Кайзера-Флейшера.

Лабораторная диагностика

При биохимическом исследовании выявляют уменьшение концентрации церулоплазмина в крови и повышение экскреции меди в суточной моче.

Инструментальные методы

При КТ/МРТ головного мозга визуализируют атрофию полушарий большого мозга и мозжечка, базальных ядер.

## Лечение

Немедикаментозное лечение

Больным с гепатолентикулярной дегенерацией показано строгое соблюдение «печеночной» диеты (стол № 5а), предполагающей исключение богатых медью продуктов (например, шоколад, кофе, орехи, бобовые и др.).

Медикаментозное лечение

Основное лечение - постоянный прием препаратов, выводящих медь из организма. Главный из них - пеницилламин. Лечение проводят в течение всей жизни.

Хирургическое лечение

В настоящее время за рубежом в тяжелых случаях болезни, не поддающихся консервативному лечению, широко применяют пересадку печени. При удачном исходе операции больной полностью выздоравливает и не нуждается в дальнейшем приеме препаратов. В России делают первые шаги в этом направлении, и один из таких шагов - разработанный нами совместно с Институтом трансплантологии и искусственных органов метод биогемоперфузии с изолированными живыми клетками печени и селезенки - так называемый аппарат «вспомогательная печень».

## Болезнь (синдром) Галлервордена-Шпатца

Заболевание входит в группу нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением обмена железа в мозге, или NBIA (от англ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation), при которых отмечают экстрапирамидные расстройства в результате накопления железа в подкорковых структурах мозга.

Термин «нейродегенеративные заболевания, связанные с нарушением обмена железа в мозге», или NBIA, давно известен в медицинской практике. В данную группу заболеваний входят синдром Галлервордена-Шпатца, нейроферритинопатия, ацерулоплазминемия и др. Большинство форм заболеваний из группы NBIA - пантотенат-киназоассоциированные нейроде-генерации, возникающие в результате мутации в гене *PANK2*.

Пантотенат-киназоассоциированная нейродегенерация - редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, возникающее вследствие накопления железа в базальных ганглиях головного мозга.

**МКБ-10:** G23.0. Болезнь Галлервордена-Шпатца.

## Классификация

В зависимости от возраста манифестации и характера течения выделяют две формы: классическую и атипичную.

## Этиология и патогенез

У человека ген пантотенат-киназы *(PANK2)* картирован на коротком плече хромосомы 20p13 и экспрессируется преимущественно в сетчатке и базальных ганлиях. При мутациях в гене *PANK2*происходит нарушение биосинтеза коэнзима А. Механизм накопления железа в области базальных ганглиев остается не до конца выясненным.

## Клиническая картина

Классическая форма

Для классической формы характерны раннее начало и быстрое прогрессирование неврологических нарушений. Болезнь начинается в 3-6 лет. Первым симптомом бывают нарушения ходьбы, возникающие в результате нарастающей мышечной дистонии и ригидности ног. Часто возникают хореические или атетоидные движения конечностей. Нередким признаком заболевания бывает оромандибулярная дистония, что приводит к нарушениям речи, глотания и постоянной микротравматиза-ции языка. Другие частые симптомы - мышечная спастичность, гиперрефлексия, псевдобульбарный синдром и патологические рефлексы. В $^{2}/_{3}$ случаев отмечают пигментную дегенерацию сетчатки. В начальных стадиях она может проявляться в виде «ночной слепоты», в дальнейшем присоединяется выпадение полей зрения, в некоторых случаях развивается амавроз. У 29% больных отмечают когнитивные нарушения различной степени выраженности. Иногда возникают судороги. Для данной формы заболевания характерно волнообразное течение: периоды быстрого прогрессирования болезни сменяются длительными периодами стабилизации состояния.

**Диагностика.** При МРТ головного мозга в Т2-взвешенном изображении обнаруживают симметричное снижение интенсивности сигнала в проекции бледного шара в сочетании с небольшими областями повышения сигнала внутри них («глаза тигра»).

Атипичная форма

Для атипичной формы характерны более позднее начало и медленное прогрессирование. Дебют заболевания приходится на первые три декады жизни. Начальными симптомами бывают нарушения речи в виде эхолалии, тахилалии или дизартрия. В более поздних стадиях заболевания присоединяются психические расстройства. У всех больных отмечают снижение интеллекта. Двигательные нарушения обычно возникают в поздних стадиях болезни. В некоторых случаях заболевание напоминает болезнь Паркинсона. Иногда у пациентов обнаруживают пигментную дегенерацию сетчатки. Частичную атрофию зрительных нервов не встречают.

**Диагностика.** У всех больных при МРТ головного мозга обнаруживают характерный МР-признак - «глаза тигра».

## Ювенильная форма болезни Паркинсона

**МКБ-10:** G20. Болезнь Паркинсона.

### Этиология и патогенез

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Ген аутосомно-доминантной формы картирован на хромосоме 4q21-23. Он кодирует альфа-синуклеин - компонент телец Леви, которые расположены в дофаминергических нейронах черного вещества при взрослой форме болезни Паркинсона. Второй локус аутосомно-доми-нантной формы с ранним дебютом картирован на хромосоме 2p13. Ген аутосомно-рецессивной формы ювенильной болезни Паркинсона картирован на хромосоме 6q15.2-27. Он кодирует белок паркин, который в избытке встречают во всех отделах мозга, включая черное вещество. Предположительно патологическое отложение паркина связано с убиквитинзависимой протеолитической реакцией.

### Клиническая картина

Симптомы ювенильной формы болезни Паркинсона появляются до 20-летнего возраста. Первыми симптомами аутосомно-рецессивной формы, появляющимися после 15 лет, бывают нарушение походки, тремор, гиперрефлексия и дистоническая установка стоп. Паркинсонические симптомы уменьшаются во сне. Как правило, когнитивных расстройств не выявляют.

### Нейровизуализация

Обычно при МРТ головного мозга не выявляют патологических изменений.

## Лечение

Медикаментозное лечение

Основной принцип медикаментозного лечения болезни Паркинсона заключается в восстановлении нарушенного баланса между дофаминовой и другими нейрохимическими системами мозга - ацетилхолиновой, глутаматной и пр. Пациентам назначают препараты леводопы: это предшественник дофамина, восстанавливающий его концентрацию в мозге.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях при неэффективности лекарственного воздействия и серьезных инвалидизирующих осложнениях возможны хирургические методы лечения паркинсонизма.

## наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением коры головного мозга

## Болезнь Лафоры

Заболевание относят к группе прогрессирующих миокло-нус-эпилепсий, оно характеризуется генерализованными тонико-клоническими и/или миоклоническими эпилептическими приступами, резистентными к антиэпилептической терапии, грубыми интеллектуальными и психическими нарушениями. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**МКБ-10:** G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.

## Этиология и патогенез

Гены болезни Лафоры картированы в локусах 6q24, 6р22.3. Заболевание обусловлено мутациями генов *EPM2A* или *NHLRC1,* кодирующих белок лафорин или малин соответственно, что приводит к накоплению патологического субстрата, сходного с гликогеном, так называемых полигликазановых телец, или телец Лафоры. Множество концентрических телец Лафоры обнаруживают в ганглионарных клетках, особенно в зубчатом ядре, черном веществе, ретикулярной формации и гиппокампе.
Включения также встречают в потовых железах, скелетных мышцах, сердце и печени.

## Клиническая картина

Болезнь Лафоры обычно манифестирует во 2-м десятилетии жизни. Дебютные симптомы - эпилептические приступы (миоклонические, генерализованные тонико-клонические или фокальные затылочные). Затылочные приступы характеризуются зрительными галлюцинациями и/или внезапно возникающими скотомами.

Миоклонические приступы бывают спровоцированы внешними или проприоцептивными стимулами. По мере прогрессирования заболевания генерализованные тонико-клонические приступы становятся реже, усиливаются миокло-нус и интеллектуальные нарушения, присоединяются и нарастают атактические расстройства, нарушается зрение, вплоть до амавроза. Терминальная стадия с типичными деменцией, спастическим тетрапарезом и почти постоянными миоклония-ми наступает через 10 лет после появления первых симптомов.

## Диагностика

На ЭЭГ обычно выявляют генерализованную и очаговую мультифокальную эпилептиформную активность. При электронной микроскопии в биоптатах мышц, потовых железах, печени выявляют так называемые тельца Лафоры.

## Лечение

Эффективных методов лечения не разработано. Показана симптоматическая терапия (антиэпилептическая терапия, кетогенная диета), направленная на купирование эпилептических приступов.

## Болезнь Унферрихта-Лундборга

Болезнь Унферрихта-Лундборга - аутосомно-рецессив-ное заболевание, манифестирующее в подростковом возрасте, характеризующееся миоклоническими и генерализованными судорожными приступами и постепенным снижением когнитивных функций.

**МКБ-10:** G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.

## Эпидемиология

Болезнь встречают во всех этнических группах, но с наибольшей частотой - в Балтийском регионе и на Западном Средиземноморье. Частота заболевания в Финляндии составляет 1 случай на 20 000 населения.

## Этиология и патогенез

Болезнь Унферрихта-Лундборга обусловлена мутациями гена *EPM1,* кодирующего один из ингибиторов лизосомаль-ных протеаз - цистатин B. Ген локализуется на длинном плече хромосомы 21 в локусе 21q22. Механизмы патогенеза и связь морфологических изменений в головном мозге остаются не изученными.

## Клиническая картина

Манифестация заболевания с генерализованных тони-ко-клонических приступов происходит в возрасте 6-13 лет. Миоклонические приступы обычно присоединяются через 1-5 лет после начала заболевания. Миоклонус и эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии. По мере течения заболевания появляются

интеллектуальные и мозжечковые расстройства. Течение заболевания прогрессирующее.

## Диагностика

На ЭЭГ выявляют медленноволновую активность и волны частотой 3-5 Гц, или полиспайки. При КТ/МРТ головного мозга визуализируют атрофию головного мозга. Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

## Лечение

Эффективных методов терапии не разработано. Проводят антиэпилептическую терапию базовыми антиэпилептическими препаратами, витаминотерапию (витамин Е, рибофлавин), назначают препараты селена и цинка. В стадии разработки находится новый противосудорожный препарат бриварацетам (Brivaracetam). Больным также назначают ацетилцистеин в дозе 4-6 г в день и более, способствующий улучшению работы различных антиоксидантных ферментов и защищающий нейроны от повреждения.

## **наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением ствола головного мозга, мозжечка и спинного мозга**

## Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха - наследственное аутосомно-рецессив-ное заболевание, обусловленное мутациями гена фратаксина

*(FRDA; X25),* кодирующего белок фратаксин и отвечающего за транспорт железа.

## Эпидемиология

Частота заболевания в среднем составляет 1 случай на 50 000 живых новорожденных.

## Этиология и патогенез

В первом интроне гена *FRDA; X25* содержится нестабильная последовательность тринуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин. Мутантные аллели нестабильны, что обычно приводит к увеличению количества повторов при передаче от родителей к детям. В норме регистрируют от 7 до 22 повторов, а в 98% случаев у больных атаксией Фридрейха на обеих хромосомах присутствует от 200 до 900 триплетов гуанин-аденин-аде-нин. Ген фратаксина картирован на длинном плече хромосомы 9 в локусе 9q13-q21.1.

Атаксия Фридрейха - разновидность митохондриаль-ных болезней. Выявлено, что при уменьшении синтеза белка фратаксина возникает нарушение процессов окислительного фосфорилирования, результатом чего становится необратимое повреждение клеток в наиболее энергозависимых органах: нервной системе, сердце, поджелудочной железе. Нарушение функций митохондрий, вероятно, происходит в

результате перегрузки этих органелл железом и токсического повреждения ткани свободными радикалами. Определенную роль в патогенезе атаксии Фридрейха могут играть нарушения гомеостаза глута-тиона - естественного антиоксиданта, защищающего клетку от активных форм кислорода.

## Клиническая картина

Средний возраст, в котором начинается атаксия Фридрейха, колеблется в пределах 15,5±8 лет. Манифестными симптомами заболевания бывают нарушения походки: неустойчивость при ходьбе, частые спотыкания и падения. Обычно нарушения речи (мозжечковая дизартрия) и координаторные нарушения появляются после 5-летнего возраста. Нарушения, возникающие при выполнении координаторных проб, усиливаются при закрывании глаз (симптом сенситивной атаксии). С течением времени нарушения ходьбы прогрессируют и становятся постоянными. Атаксия носит комбинированный характер - мозжечково-сен-ситивный. Менее чем в половине случаев манифестными симптомами бывают нистагм, снижение зрения и слуха. Важный признак заболевания - угнетение сухожильных и надкостничных рефлексов. Также характерно сочетание сухожильной арефлексии с патологическими симптомами (симптом Бабинского). Важным клиническим признаком атаксии Фридрейха служит нарушение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности. По мере прогрессирования заболевания развиваются парезы мускулатуры конечностей. Ноги вовлекаются в патологический процесс гораздо раньше и в гораздо большей степени, чем руки. Интеллектуальные нарушения у детей, как правило, не развиваются. Неврологические симптомы прогрессируют медленно с продолжительностью заболевания до 20 лет, хотя возможно более быстрое течение болезни. Иногда отмечают периоды стабилизации состояния.

К экстраневральным нарушениям относят костные деформации («стопа Фридрейха», «полая кисть»), миокардиодистрофию (гипертрофическая, дилатационная), эндокринологические нарушения (сахарный диабет, задержка роста и др.), поражения органа зрения (пигментный ретинит, катаракта).

Нейровизуализация

При МРТ головного мозга визуализируют атрофию, преимущественно верхних отделов червя, ствола головного и спинного мозга.

При ЭКГ и эхокардиографии признаки миокардиодистрофии выявляют в 80-90% случаев. Особенно часто отмечают нарушения проводимости, вплоть до полной блокады, и гипертрофию межжелудочковой перегородки.

При ЭМГ регистрируют грубое поражение сенсорных волокон периферических нервов аксонально-демиелинизирующего характера.

Лабораторная диагностика

Основным способом подтверждения диагноза служат молекулярно-генетические методы. Возможно проведение прена-тальной ДНК-диагностики в отягощенной семье.

## Лечение

Медикаментозное лечение

Эффективные методы лечения до настоящего времени не разработаны. Проводят симптоматическое лечение: препараты, улучшающие метаболизм миокарда, нейротрофические и ноо-тропные средства, а также лечебная физкультура. В связи с патогенезом заболевания при атаксии Фридрейха большое значение в лечении придают препаратам, поддерживающим функции митохондрий: коэнзиму $Q_{10}$*, янтарной кислоте, рибофлавину, витамину Е, диметилоксобутилфосфонилдиметилату (димефосфон*).
Хирургическое лечение

Показано хирургическое лечение скелетных деформаций, особенно прогрессирующего сколиоза.

## Атаксия-телеангиэктазия

Атаксия-телеангиэктазия - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *ATM* (от англ. Ataxia-Teleangiectasia Mutated), характеризующееся мультисистемными и полиморфными клиническими проявлениями с вовлечением в патологический процесс ЦНС, кожи, сосудистой, иммунной, эндокринной и костной систем.

**Синонимы:** синдром Луи-Бар.

**МКБ-10:** G11.3. Мозжечковая атаксия с нарушением репарации.

## Эпидемиология

Частота в популяции составляет от 1:40 000 до 1:400 000 живых новорожденных.

## Этиология и патогенез

Ген *ATM* локализуется на хромосоме 11q22-23. Белковый продукт этого гена относят к семейству фосфатидилинози-толкиназ, осуществляющих контроль клеточного цикла, в частности приостановку митоза в ответ на разрыв двойной цепи ДНК с целью представить клетке возможность репарации поврежденной молекулы ДНК и поддержать стабильность генома.

## Клиническая картина

Обычно заболевание начинается на 1-2-м году жизни ребенка с задержки двигательного развития. С того момента как ребенок начинает осваивать навыки ходьбы, очевидной становится шаткость походки. Расстройства ходьбы и дискоордина-

ция конечностей постепенно прогрессируют, присоединяются другие неврологические нарушения: дизартрия, мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия, нарушения интеллекта. Также часто при атаксии-телеангиэктазии отмечают хореоатетоидные гиперкинезы, тремор головы, мышечную дистонию и фрагментарные миоклонические подергивания. У части больных возникают глазные нарушения по типу окуломотор-ной апраксии. В более поздних стадиях болезни могут развиваться мышечная слабость и мышечные атрофии. Типичный симптом болезни - изменение мелких сосудов в виде симметричных телеангиэктазий, обычно локализующихся на склерах и конъюнктиве глаз, веках, ушных раковинах, спинке носа, в области локтевого сгиба и подколенной ямки. Эти признаки появляются на 3-6-м году жизни. В 10-20% случаев развиваются различные злокачественные опухоли (лимфомы, острые лимфобластные лейкозы и др.). У таких больных с раннего возраста начинаются повторные инфекции (отит, синусит, бронхолегочные заболевания). Продолжительность болезни составляет около 15-20 лет. Фатальный исход заболевания наступает от инфекционных или онкологических осложнений.

## Диагностика

Лабораторная диагностика

К важнейшим диагностическим критериям относят дефицит иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. В 90% случаев у больных атаксией-телеангиэктазией выявляют повышение содержания α-фетопротеина. Часто обнаруживают хромосомные транслокации, множественные разрывы ДНК и другие повреждения структуры хромосом. Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики в отягощенной семье.

Нейровизуализация

При МРТ/КТ головного мозга часто визуализируют атрофию полушарий и червя мозжечка.

## Лечение

При данном заболевании возможно симптоматическое лечение. Показано введение иммуноглобулинов (иммуноглобулин человеческий нормальный) для коррекции иммунодефицита. Противопоказана лучевая терапия при онкологических заболеваниях. Следует избегать необоснованных рентгенологических исследований, а также длительного пребывания на солнце.

## Прогрессирующие аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии

Прогрессирующие аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (СЦА) - большая группа нейродегенератив-ных заболеваний, характеризующихся прогрессирующими расстройствами координации, а также вовлечением в

патологический процесс различных отделов центральной и периферической нервной системы, что и обусловливает выраженный клинический полиморфизм.

**МКБ-10:** G11. Наследственная атаксия.

## Классификация

Нейрогенетик А. Хардинг на рубеже 1970-1980-х годов систематизировала наследственные аутосомно-доминантные атаксии и предложила разделить данные заболевания на три больших самостоятельных типа.

• Тип 1, или ADCA I (от англ. Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia), - аутосомно-доминантная атаксия в сочетании с атрофией зрительных нервов, офтальмоплегией, экстрапирамидными симптомами и амиотрофиями.

• Тип 2 (ADCA II) - аутосомно-доминантная атаксия в сочетании с пигментной дегенерацией сетчатки.

• Тип 3 (ADCA III) - «чистая» аутосомно-доминантная атаксия с поздним дебютом симптомов.

Позднее было предложено дополнить классификацию типом 4 (ADCA IV) - аутосомно-доминантной атаксией в сочетании с эпилептическими припадками.

С открытием генов и хромосомных локусов, ответственных за развитие определенных вариантов аутосомно-доминатных атаксий, в практику была внедрена геномная классификация, основанная на идентификации у обследуемого мутаций в конкретном гене. В соответствии с геномной классификацией каждой форме атаксий присвоен соответствующий порядковый индекс, отражающий открытие соответствующего гена или хромосомного локуса: спиноцеребеллярная атаксия типа 1 - СЦА1, типа 2 - СЦА2 и т.д.

## Этиология и патогенез

На сегодняшний день установлено 27 хромосомных локусов прогрессирующих спиноцеребеллярных атаксий, а для 14 форм этих заболеваний идентифицированы мутантные гены. Большинство форм аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий обусловлено мутациями по типу экспансии вну-тригенных простых тандемных повторов, или так называемыми динамическими мутациями. Так, у больных обнаруживают патологическое увеличение количества копий нуклеотидных последовательностей. Каждый такой повторяющийся элемент может состоять из 2-5 нуклеотидов - соответственно ди-, три-, тетраили пентануклеотидные повторы. Под термином «динамические мутации» понимают мутации, при которых удлиненный участок гена нестабилен и часто меняет свою конфигурацию при передаче гена в следующем поколении.

Наиболее изученный механизм патогенеза аутосомно-доми-нантных спиноцеребеллярных атаксий - изменение конфор-мации, затрагивающее удлиненную полиглутаминовую цепь мутантной белковой молекулы, преимущественно в ядре нейронов, а также нарушения взаимодействия мутантных поли-глутаминовых цепей с белками-регуляторами апоптоза, что на определенном этапе приводит к запуску процессов программируемой гибели нейронов.

## Клиническая картина

Клиническая картина аутосомно-доминатных спиноцеребеллярных атаксий весьма разнообразна и обусловлена характером генетического дефекта, лежащего в основе болезни. Как правило, заболевания манифестируют на 3-5-м десятилетии жизни, хотя встречают как более поздние формы, так и атаксии с ранним началом - до 20 лет. Манифестным симптомом обычно бывает незаметно появляющаяся неустойчивость при ходьбе. На начальных этапах болезни атактические расстройства могут быть непостоянными. Через несколько лет от начала болезни шаткость при ходьбе нарастает, присоединяются координаторные расстройства и мозжечковая дизартрия, нарушается почерк. В части случаев заболевания дебютируют с экстрапирамидной симптоматики: тремора головы и конечностей, снижения зрения, спастической кривошеи. По мере прогрессирования заболевания присоединяются мозжечковые расстройства. С течением заболевания, помимо мозжечкового синдрома, весьма показательно появление других неврологических симптомов: периферической полиневропатии, пигментной дегенерации сетчатки, нарушения чувствительности и разнообразных гиперкинезов. Темп прогрессирования заболеваний различен. При изолированном вовлечении мозжечка и позднем начале наблюдают медленное прогрессирование заболевания. При раннем дебюте и значительной тяжести мутации возникает быстро прогрессирующее течение, приводящее к неблагоприятному исходу уже через несколько лет после появления первых симптомов.

## Диагностика

У большинства пациентов при КТ/МРТ головного мозга визуализируется атрофия полушарий и/или червя мозжечка, а также кортикальная атрофия. При ЭМГ регистрируют признаки сенсомоторной невропатии (СЦА3, СЦА18). Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики отягощенной семьи.

## Лечение

Для данной группы болезней эффективные методы терапии не разработаны, показано проведение симптоматической терапии.

## Наследственные спастические параплегии

Наследственные спастические параплегии - группа нейроде-генеративных прогрессирующих заболеваний с преимущественным поражением пирамидных трактов.

**Синонимы:** семейные спастические параплегии, болезнь Штрюмпелля, параплегия спастическая Штрюмпелля, Эрба-Шарко-Штрюмпелля болезнь.

**МКБ-10:** G11.4 Наследственная спастическая параплегия.

## Эпидемиология

В большинстве популяций распространенность наследственных спастических параплегий составляет 1-4 случая на 100 000 человек.

## Классификация

В настоящее время выделяют две большие группы наследственных спастических параплегий:

• неосложненные наследственные спастические параплегии - синдром нижнего спастического парапареза без каких-либо значимых сопутствующих расстройств;

• осложненные наследственные спастические параплегии, при которых синдром спастического парапареза сочетается с другими неврологическими и/или экстраневральными нарушениями.

Деление наследственных спастических параплегий на осложненные и неосложненные формы далеко от совершенства (подчеркивая определенную условность терминов, некоторые авторы употребляют их в кавычках). По мере картирования и идентификации генов, ответственных за развитие заболевания, создается молекулярно-генетическая классификация. В современной классификации локусы и соответствующие формы наследственных спастических параплегий обозначают аббревиатурой SPG (от англ. Spastic Paraplegia Gene) с порядковыми индексами в хронологической последовательности. На сегодняшний день используют обе классификации. Тип наследования разнообразен: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный рецессивный.

## Этиология и патогенез

Большое количество идентифицированных генов и кодируемых ими белков свидетельствует о множественных молекулярных механизмах, вызывающих дегенерацию пирамидных путей. Основные изменения происходят в спинном мозге. Показано, что экспрессирующийся в нервной системе ген *L1-CAM,* ответственный за форму SPG1, кодирует гликопротеин клеточной поверхности, обеспечивающий созревание и миграцию нейронов. Патология *L1-CAM* приводит к тому, что нарушается формирование пирамидных путей в онтогенезе в результате нарушенной направленности аксонального роста. Эти процессы регулируются большим

количеством межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, нарушение которых может сопровождаться развитием спастичности. Ген *PLP1*, ответственный за развитие формы SPG2, кодирует две изоформы протеолипидного белка липофилина: PLP и DM20. Липофилин отвечает за формирование миелина и созревание олигодендроцитов. Таким образом, при нарушении работы белка липофилина происходит нарушение миелинизации пирамидных путей и возникает патология созревания олигодендроцитов, что, в свою очередь, приводит к формированию спастичности. При SPG7 основным механизмом развития спастичности бывает системный дефект окислительного фосфорилирования. В мышечных биоптатах у таких больных обнаруживают типичные гистохимические признаки митохондриальной патологии: «рваные красные волокна», повышение активности фермента сукцинатдегидрогеназы и низкую активность цитохромоксидазы. При SPG10 формирование спастичности обусловлено мутациями гена *KIF5A*. Продукт этого гена относят к семейству кинезинов, осуществляющих транспорт жизненно важных веществ по микротрубочкам цитоскелета при участии аденозинтрифосфата (АТФ). С транспортными функциями связывают в клетке и роль белка спастина, ответственного за SPG4. Механизмы действия атла-стина, ответственного за развитие SPG3, и спартина, с которым связана форма SPG20, до настоящего времени остаются лишь предположительными. Атластин обеспечивает синаптический транспорт: нейротрансмиссию, нейротрофическое действие и рециркуляцию синаптических везикул. Спартин участвует в эндосомальной морфологии и транспорте поздних эндосомальных компонентов.

## Клиническая картина

Клинические проявления неосложненных наследственных спастических параплегий

Возраст дебюта неосложненной наследственной спастической параплегии колеблется в весьма широких пределах - от рождения до 7-8-го десятилетия жизни. Первыми симптомами у детей бывают задержка двигательного развития, позднее начало ходьбы, в старшем возрасте - затруднения быстрой ходьбы и бега, ограничение двигательной активности, скованность и тянущие боли в ногах, быстрая утомляемость. В детском возрасте заболевание часто протекает под маской детского церебрального паралича. По мере течения заболевания нарастают изменения походки с формированием типичной спастической походки. В неврологическом статусе выявляют симметричную пирамидную симптоматику: повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, появление патологических стопных рефлексов и клонусов стоп. У 50-70% больных при осмотре выявляют умеренную гиперрефлексию и парез рук, иногда патологические кистевые рефлексы. Характерна деформация стоп по типу Фридрейха. Течение заболевания прогрессирующее, иногда почти незаметное.

Клинические проявления осложненных наследственных спастических параплегий

Клиническая картина при осложненных наследственных спастических параплегиях представлена такими же основными клиническими симптомами, как «чистая» параплегия, однако первые протекают тяжелее. Неврологические нарушения при осложненных формах весьма разнообразны. Самым частым неврологическим синдромом бывает атактический. Нередко возникают дизартрия, нистагм, снижение интеллекта и дистальная амиотрофия ног. В некоторых случаях развиваются сенсорная полиневропатия, эпилептические приступы. Относительно редки экстрапирамидные расстройства и поражение ЧН. Среди экстраневральных нарушений обнаруживают пигментную дегенерацию сетчатки, частичную атрофию зрительных нервов, патологию почек, сердца, ЖКТ, костной и эндокринной системы.

## Диагностика

Как правило, при КТ/МРТ спинного мозга не обнаруживают каких-либо нарушений, но возможны легкие или умеренные неспецифические атрофические изменения.

У большинства пациентов с наследственными спастическими параплегиями регистрируют увеличение центрального времени проведения при исследовании ССВП, у трети больных изменены зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). При осложненной форме выявляют изменения при ЭМГ.

Возможно проведение ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен, а также ДНК-диагностики гетерозиготного носительства для аутосомно-рецессивных и X-сцепленных форм в отягощенных семьях.

## Лечение

Лечение наследственных спастических параплегий симптоматическое, направленное на снижение спастического мышечного тонуса.

## наследственные дегенеративные заболевания мозга с преимущественным поражением белого вещества

Дегенеративные заболевания мозга с преимущественным поражением белого вещества (лейкодистрофии/лейкоэнцефа-лопатии) - наследственные прогрессирующие заболевания нервной системы, сопровождающиеся преимущественным поражением белого вещества ЦНС, а иногда и периферической нервной системы вследствие нарушенного синтеза миелина и/ или его патологического распада.

Лейкодистрофии - гетерогенная группа, объединяющая заболевания с разными молекулярными механизмами этио-патогенеза. Разрушение миелина при лейкодистрофии может быть обусловлено накоплением негидролизованных субстратов при дефекте ферментов или транспортных белков, поражением белков

миелина или структурных белков нервной системы, роль которых в формировании миелиновых оболочек остается невыясненной.

Большинство лейкодистрофий наследуется аутосомно-рецессивно. Исключение составляют Х-сцепленная адрено-лейкодистрофия и болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, имеющие Х-сцепленное рецессивное наследование, при обоих заболеваниях возможны клинические проявления гетерозиготного носительства у женщин. Большинство случаев болезни Александера спорадические, хотя есть немногочисленные семейные случаи.

## Эпидемиология

Лейкодистрофии - панэтничные заболевания, кроме болезни Канавана, распространенной среди евреев ашкенази. Относительно часто обнаруживают метахроматическую лей-кодистрофию, Х-сцепленную адренолейкодистрофию, болезнь Краббе, остальные встречаются гораздо реже.

## Этиология и патогенез

Различные лейкодистрофии обусловлены недостаточностью ферментов, участвующих в образовании отдельных компонентов миелина, нарушениями синтеза белков миелина или метаболических путей, взаимосвязь которых с метаболизмом миелина неизвестна. Метахроматическую лейкодистрофию и болезнь Краббе относят к лизосомным болезням накопления, спонгиозную дегенерацию белого вещества полушарий большого мозга - к группе органических ацидурий, Х-сцепленная адренолейкодистрофия - пероксисомное заболевание. Данные об этиологии, патогенезе и клиническая характеристика перечисленных форм приведены выше.

## Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера

Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера - редкое Х-сцепленное рецессивное медленно прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением образования миелина.

Синонимы: диффузный семейный церебральный склероз, лейкодистрофия суданофильная, лейкодистрофия Мерцбахера-Пелицеуса.

**МКБ-10:** G37.8. Другие уточненные демиелинизирующие болезни ЦНС.

## Классификация

В зависимости от возраста дебюта различают несколько форм заболевания: врожденную, инфантильную, промежуточную и взрослую.

## Этиология и патогенез

Заболевание обусловлено мутацией гена протеолипидного белка *(PLP-1)*. Ген *PLP-1* картирован на длинном плече хромосомы Xq22. Белок *PLP*-1 входит в состав цитоплазматической мембраны олигодендроцитов, обеспечивая формирование

плотных контактов между цитоплазматическими мембранами во время образования миелиновой оболочки. При дефекте белка *PLP*-1 контакты между слоями миелина непрочные и быстро разрушаются. Мутации в этом гене также приводят к развитию Х-сцепленной параплегии типа 2.

## Клиническая картина

Самая частая и наиболее изученная форма заболевания - инфантильная. Первые симптомы, обнаруживаемые с рождения, - ротаторный нистагм, мышечная гипотония, стридор, хореоатетоз, тремор головы и конечностей. В дальнейшем утрачиваются ранее приобретенные навыки, возникают задержка психомоторного развития, трансформация мышечной гипотонии в спастичность, мозжечковые расстройства, симптомоком-плекс паркинсонизма. Течение заболевания медленно прогрессирующее.

## Диагностика

Нейровизуализация

При МРТ головного мозга выделяют три типа изменений:

• диффузное поражение белого вещества полушарий мозга и кортико-спинальных трактов;

• диффузное поражение белого вещества полушарий мозга без поражения кортико-спинальных трактов;

• неоднородные изменения в белом веществе полушарий мозга, придающие мозгу «тигроидный» вид.

Лабораторная диагностика

Основной метод подтверждения диагноза - молекулярно-генетический. В 50-75% случаев обнаруживают дупликацию или делецию гена *PLP-1,* в 15-25% случаев - точковую мутацию гена.

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

## Лечение и профилактика

Эффективных методов лечения не существует.

## Болезнь Александера

Болезнь Александера - одна из редких форм лейкоди-строфии, характеризирующаяся различным возрастом дебюта, макроцефалией и прогрессирующим течением. Тип наследования аутосомно-доминантный. Большинство случаев - спорадические. Синонимы: Розенталя болезнь, Розенталя лейкодистрофия .

Источник KingMed

**МКБ-10:** G31.8. Другие уточненные дегенеративные болезни ЦНС.

## Классификация

Выделяют раннюю детскую, ювенильную и взрослую формы.

## Этиология и патогенез

Заболевание связано с мутациями гена, кодирующего белок GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок). Ген картируется на коротком плече хромосомы 17 (17q21). Инфантильная и ювенильная формы заболевания обусловлены мутациями *de novo*. Родители, как правило, не бывают носителями мутаций. Показано, что большинство мутаций происходит во время сперматогенеза. Глиальный фибриллярный кислый белок необходим для нормального функционирования клеток астроглии.

## Клиническая картина

Ранняя детская форма обычно манифестирует в первые 2 года. Клиническая картина характеризуется макроцефалией, задержкой психического развития, спастическим тетра-парезом, эпилептическими припадками, реже хореоатетозом. Заболевание быстро прогрессирует, дети редко доживают до 5-6 лет.

Для ювенильной формы характерны наличие бульбарно-псевдобульбарного синдрома, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно нижних конечностей, атаксия, снижение интеллекта, эпилептические приступы, макроцефалия.

## Диагностика

Нейровизуализация

При МРТ головного мозга выделено пять основных МР-критериев. При наличии четырех из пяти критериев болезнь Александера может быть заподозрена с большей долей вероятности:

• грубое изменение белого вещества в лобных отделах;

• наличие характерной каймы в перивентрикулярных областях;

• наличие патологических очагов в области таламуса и базальных ганглиев;

• поражение ствола мозга с вовлечением среднего мозга;

• накопление контрастного вещества в вышеперечисленных структурах.

Лабораторная диагностика

Основным методом подтверждения диагноза служит ДНК-диагностика. У 95% пациентов находят точковые мутации в гене *GFAP*.

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

Профилактика и лечение

Лечение симптоматическое.

## Другие лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) - Х-заболевание, наследуемое рецессивым путем, обусловленное мутациями гена *ABCD1.* Ген картирован в терминальном сегменте длинного плеча Х-хромосомы, локус Xq28, продукт гена - белок ALDP. Заболевание отнесено в иную группу, чем вышеописанные лейкодистрофии, а именно в группу **пероксисомных болезней.** В эту группу также входят псевдонеонаталь-ная адренолейкодистрофия или недостаточность ацил-КоА-оксидазы, болезнь Ефсума и некоторые другие.

Частота встречаемости 1:20 000 живых новорожденных.

**Патогенез** болезни заключается в том, что мутированный белок ALDP нарушает транспорт жирных кислот с очень длинной цепью в пероксисомы и поэтому поступающие с пищей насыщенные очень длинноцепочечные жирные кислоты (ОДЦЖК) не расщепляются и происходит замещение в миелине нормальных липидов (цереброзидов и сульфатидов) на ОДЦЖК, что приводит к деструкции миелина.

**Клиническая картина.** Существует восемь форм заболевания в зависимости от возраста дебюта: детская церебральная, юношеская, взрослая, а также адреномиелоневропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность, бессимптомная форма с наличием биохимического дефекта, атипичная форма и Х-АЛД у гетерозиготных носительниц. Клиническая картина каждой формы отличается, но общим является сочетание поражения периферической, центральной нервной системы и надпочечников. При детской форме психические и неврологические расстройства развиваются задолго до надпочечниковой недостаточности: гиперактивность, агрессивность, снижение памяти и проблемы с обучением - типичные симптомы. Наиболее ранние из них: расстройство почерка и нарушение походки. Позже развиваются зрительные симптомы, судороги и гиперпигментация кожных покровов. При юношеской форме симптоматика похожа: деменция, спастический тетрапарез, снижение зрения и слуха, судороги. Взрослая церебральная форма и изолированная надпочечниковая недостаточность встречаются редко. Самая частая форма у взрослых - адре-номиелоневропатия. При этой форме симптомы надпочечниковой недостаточности появляются задолго до развития неврологических симптомов - нижнего парапареза и тазовых расстройств. Позже присоединяются эмоциональные и аффективные симптомы. Атипичная форма, как правило, дебютирует мозжечковыми расстройствами.

**Диагностика.** МРТ выявляет симметричную, а иногда асимметричную демиелинизацию теменно-затылочных долей, но ранним признаком является гиперинтенсивный сигнал в режиме T2W в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортико-понтинных трактов, что и обусловливает спастичность, нарушение слуха и зрения. Биохимические исследования обнаруживают в крови, эритроцитах и фибробластах кожи высокий уровень ОДЦЖК.

**Лечение.** При развившихся неврологических симптомах эффективного лечения нет. На пресимптоматической стадии, при ранней диагностике, возможно применение масла Лоренцо, также обсуждается и трансплантация костного мозга.

В последнее время в связи с открытием новых технологий (МРТ, МР-спектроскопия) возрастает количество заболеваний, сопровождающихся сходной клинико-нейрорадиологической картиной с известными лейкодистрофиями. Краткая клиническая характеристика наиболее изученных заболеваний из этой группы приведена в табл. 18.1.

**Таблица 18.1.** Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии, манифестирующие в детском возрасте

| Заболевание | Клиническая характеристика | КТ/МРТ головного мозга | Ген/гены, тип наследования |
|---|---|---|---|
| Лейкоэнце-фалопатия с макроцефалией и образованием субкортикальных кист | Дебют заболевания в 2-10 лет. Макроцефалия, атаксия, спастический тетрапарез, эпилептические приступы, снижение интеллекта на поздних стадиях заболевания, медленное прогрессирование заболевания | Демиелинизация с образованием кист в височных и лобно-темен-ных областях с относительной сохранностью коры головного мозга | *MLC1* (22qter),аутосомно-рецессивный |
| Лейкоэнцефа-лопатия с исчезающим белым веществом или лейкодистрофия с исчезающим белым веществом | Дебют заболевания от 1,5 до 5 лет. Провоцирующие факторы - ЧМТ легкой степени и инфекция, приводящие к развитию коматозных состояний. Атаксия, диплегия. Медленное прогрессирование заболевания | Диффузная лейкоэнцефало-патия полушарий большого мозга с относительной сохранностью коры | *EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4*, *EIF2B5* (2p23.3, Chr.1, 14q24, Chr.12, 3q27), аутосомно-рецессивный |
| Синдром Айкарди-Гу-тьер 1 (семейная энцефалопатия с кальцифика-цией базальных ганглиев и хроническим лимфоцитозом в ликворе) | Дебют заболевания в раннем возрасте. Задержка психомоторного развития, судороги, резистентные к антиэпилептической терапии, спастический тетрапарез, вторичная микроцефалия, нарушение зрения, хронический лимфоцитоз и повышение содержания белка в ликворе | Диффузная кортикальная атрофия, атрофическая вентрикуломега-лия, гипоплазия задней черепной ямки, единичные или множественные кальцинаты в коре головного мозга, базальных ганглиях, мозжечке | *AGS1* (3p21), аутосомно-рецессивный |

# Глава 19. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз - хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся множественными очагами поражения в центральной и в меньшей степени периферической нервной системе.

**Синонимы:** пятнистый островковый склероз, бляшечный склероз, рассеянный склерозирующий периаксиальный энцефаломиелит, диссеминированный склероз, множественный склероз.

**МКБ-10:** G35. Рассеянный склероз.

## эпидемиология

В большинстве случаев рассеянный склероз дебютирует в возрасте от 18 до 45 лет, но может возникать как у детей, так и у людей старшего возраста. Женщины болеют чаще. Заболевание чаще регистрируют в странах с холодным климатом. Принято выделять три зоны, различающиеся по распространенности рассеянного склероза. Самая высокая распространенность (более 50 случаев на 100 000 населения) регистрируется в северной и центральной части Европы, северных районах США, на юге Канады и Австралии, в Новой Зеландии; средняя (10-50 случаев на 100 000 населения) - в южной Европе, на юге США и севере Австралии; низкая (менее 10 случаев на 100 000 населения) - в Южной Америке, Азии, Африке и Океании. В России рассеянный склероз распространен в средней полосе, чаще - в западных и центральных областях, в последние годы много случаев рассеянного склероза регистрируется в Сибири и на Дальнем Востоке.

## этиология

Рассеянный склероз относится к мультифакториальным болезням, его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вирусов и/или других микроорганизмов, экологических и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, определяющей особенности иммунного ответа и метаболизма.

## патогенез

Ведущую роль в патогенезе рассеянного склероза играют иммунопатологические реакции. Считают, что одним из первых событий в патогенезе этого заболевания является активация аутореактивных по отношению к антигенам миелина $CD4^+$ Т-клеток на периферии (вне ЦНС). В этом процессе происходит взаимодействие рецептора Т-клетки и антигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимо-сти на антиген-презентирующих клетках, в качестве которых выступают дендритные клетки. В результате Т-клетки пролиферируют и

дифференцируются преимущественно в Т-хелперы типа 1, которые продуцируют провоспалительные цитокины, что способствует активации других иммунных клеток.
На следующем этапе Т-хелперы мигрируют через гематоэнцефалический барьер. В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками (макрофаги и микроглия, в меньшей степени эндотелий сосудов мозга). Продукция про-воспалительных цитокинов (интерферон γ, фактор некроза опухолей-α и др.) возрастает. Развивается воспалительная реакция. Проницаемость гематоэнцефалического барьера усиливается. Нарушается В-клеточная толерантность с нарастанием титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроглии. Усиливается продукция провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, эйкозаноидов активированными Т-клетками, макрофагами и микроглией, а также активность системы комплемента. Результатами этих событий являются развитие демиелинизации с повреждением нервного волокна уже на ранних стадиях патологического процесса, гибель олигодендроглиоцитов и формирование бляшки (астро-глиоз). Параллельно и вслед за аутоиммунным воспалением нарастают очаговые и диффузные нейродегенеративные изменения. Острое развитие неврологических нарушений в стадию обострения связано с воспалением, отеком и преходящей блокадой проведения нервного импульса. Стойкие нарушения связаны с нейродегенеративными изменениями и астроглиозом, необратимо нарушающими проведение нервного импульса.

## клиническая картина

Клиническая картина рассеянного склероза отличается чрезвычайным полиморфизмом, нет ни одного признака, характерного для этого заболевания. Особенно сложна постановка диагноза в дебюте рассеянного склероза. Начало заболевания примерно одинаково часто бывает поли- и моносимптомным. Часто заболевание начинается со слабости в ногах. Вторые по частоте симптомы дебюта - чувствительные и зрительные нарушения. Расстройства чувствительности проявляются парестезиями, чувством онемения в различных частях тела, реже - радикулярными болями, ощущением прохождения тока по позвоночнику (симптом Лермитта). Зрительные расстройства обычно проявляются оптическим (чаще ретробульбарным) невритом с выраженным снижением зрения и, как правило, с хорошим его восстановлением в последующем; редко заболевание дебютирует двусторонним невритом. Иногда рассеянный склероз начинается с шаткой походки и сопровождается головокружением, нистагмом. В ряде случаев процесс начинается с поражения глазодвигательных и отводящих нервов, что проявляется диплопией, реже в процесс вовлекаются лицевой и тройничный нервы. Иногда в начале заболевания может быть нарушена функция тазовых органов в виде задержек или частых позывов на мочеиспускание. Характерная особенность ранних этапов рассеянного склероза - дробность появления отдельных симптомов.

В развернутой стадии болезни в клинической картине чаще всего выявляют разной степени выраженности симптомы поражения пирамидных, мозжечковых и чувствительных путей, отдельных ЧН и нарушение функций тазовых органов. Обращает на себя внимание нестойкость отдельных симптомов, выраженность которых может варьировать не только в течение нескольких дней, но даже часов.

Типичными клиническими проявлениями рассеянного склероза являются следующие.

• Парезы занимают ведущее место среди проявлений заболевания. Они могут развиваться на фоне повышения мышечного тонуса (гипертонус, спастичность) или снижения (гипотония). Особенно часто наблюдают нижний спастический парапарез, реже - трипарез или тетрапарез. Обращает на себя внимание зависимость выраженности спастичности от позы больного. Так, в положении лежа мышечная гипертония менее интенсивна, чем в вертикальной позе, особенно это заметно в процессе ходьбы.

• Типичные признаки рассеянного склероза, обусловленные поражением мозжечка и его связей, - статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, мимопопадание при выполнении координаторных проб, скандированная речь и мегалогра-фия, снижение мышечного тонуса. В случае поражения зуб-чато-красноядерных путей интенционный тремор может принимать характер гиперкинеза, который отличается крупноразмашистым характером, резко усиливающимся при целенаправленном движении, в тяжелых случаях распространяется на голову и туловище.

• В большинстве случаев отмечают повышение сухожильных и надкостничных рефлексов с расширением рефлексогенных зон. Одним из характерных симптомов болезни считают отсутствие или снижение кожных брюшных рефлексов, часто асимметричное, в то же время отмечают повышение глубоких рефлексов, в частности костоабдоминальных и глубоких рефлексов передней брюшной стенки.
• У большинства больных рассеянным склерозом вызываются стопные патологические рефлексы сгибательного и разгибательного типов. Нередки кистевые патологические рефлексы. Часто наблюдается клонус стоп, реже - надколенников, иногда - защитные рефлексы.

• Рефлексы орального автоматизма выявляются примерно в 30% наблюдений. У некоторых больных на поздних стадиях рассеянного склероза возможны насильственный смех и плач.

• У многих больных выявляются нарушения чувствительности, как субъективные (парестезии и боли различной локализации), так и объективные, главным образом снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности, преобладающие в ногах, причем последние могут обусловливать или усугублять нарушения статики и координации.

• Одним из типичных симптомов является нистагм в самых различных его вариантах (в связи с особенностями локализации очагов демиелинизации). Так, горизонтальный нистагм, нередко с ротаторным компонентом, связывают с поражением ствола мозга, монокулярный - с вовлечением в процесс мозжечка, а вертикальный - с поражением оральных отделов ствола мозга.

• Часто отмечают патологию ЧН: зрительного, в виде оптического неврита, глазодвигательного, отводящего, лицевого и тройничного нервов, реже - преддверно-улитково-го. Весьма характерен для рассеянного склероза синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с очагами деми-елинизации в системе заднего продольного пучка.

• Отличительная особенность рассеянного склероза - синдром «клинического расщепления», или «клинической диссоциации», отражающий несоответствие между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Например, значительное снижение зрения при неизмененной картине глазного дна в случае оптического неврита и, наоборот, выраженные изменения на глазном дне, изменения полей зрения и наличие скотомы при нормальной остроте зрения. Высокие сухожильные рефлексы и клонусы стоп на фоне центрального пареза могут сочетаться не со спастическим повышением тонуса, а с гипотонией из-за одновременного поражения глубокой чувствительности или проводников мозжечка.

• Нередко отмечают своеобразную реакцию на воздействие тепла. Так, в отдельных случаях во время приема горячей ванны и даже горячей пищи наблюдают ухудшение состояния пациента: углубляются парезы, снижается зрение, координаторные нарушения становятся более выраженными. Эти состояния продолжаются не более 30 мин и затем ситуация возвращается к исходной. Некоторые авторы придают этому феномену при рассеянном склерозе диагностическую значимость и обозначают его как симптом «горячей ванны» (феномен Утхоффа).

• В части случаев, особенно на поздних стадиях заболевания, выявляют признаки вовлечения в процесс периферической нервной системы в виде радикулопатии и полиневропатии.

• При рассеянном склерозе возможны пароксизмальные симптомы: тонические судороги и спазмы; преходящие дизартрия и атаксия, невралгия тройничного нерва. Реже на поздних стадиях заболевания могут развиваться типичные эпилептические приступы.

• Расстройства функции тазовых органов проявляются в виде императивных позывов и/или задержек мочеиспускания, запора, редко - недержания кала. Типичны половая слабость у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

• Нередко больные предъявляют жалобы на боль, которая может быть как острой, так и хронической (различные невралгии, мышечные спазмы, головная боль, боли

корешкового характера и в периорбитальной области при оптическом неврите, а также в паховой и надлонной области при нарушении опорожнения мочевого пузыря и артритах, обусловленных контрактурами, и др.).

• У большинства больных выявляют различные нейропсихологические нарушения. В соответствии с преобладающим типом расстройств выявляются неврозоподобные проявления (астенический синдром, истерические и истероформ-ные реакции, обсессивные нарушения), аффективные нарушения (депрессивный синдром, эйфория) и своеобразное органическое слабоумие. Когнитивные нарушения могут быть выявлены при нейропсихологическом обследовании уже на самых ранних стадиях развития заболевания, по мере увеличения длительности рассеянного склероза они прогрессируют, отражая активность нейродегенеративного процесса. Изредка у больных наблюдают острые шизофреноподобные психозы.

## **классификация**

Рассеянный склероз в настоящее время классифицируют по типу течения патологического процесса. Выделяют основные и редкие варианты развития болезни. К первым относятся ремит-тирующее течение, вторично прогрессирующее (с обострениями и без таковых) и первично прогрессирующее.

• Наиболее типично ремиттирующее течение, которое наблюдают у 85-90% пациентов. При этом выделяют период появления новых симптомов или существенного усиления существующих длительностью не менее 24 ч (обострение, экзацербация) и период их регресса (ремиссия), причем продолжительность последнего может составлять от 1 мес до нескольких лет и даже десятилетий. Выраженность симптомов заболевания в это время может значительно уменьшаться, они могут даже исчезнуть полностью. Первая ремиссия чаще бывает более длительная, чем последующие. Этот период обозначают как этап стабилизации.

• В большинстве случаев после определенного периода времени, индивидуального для каждого пациента, ремиттиру-ющее течение болезни сменяется на вторично прогрессирующее, когда при наличии четких обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирова-ния с периодами обострения и стабилизации, всякий раз с постепенно нарастающей остаточной симптоматикой. Подобная трансформация в течение 10 лет наступает почти у 50% пациентов, в течение 25 лет - у 80%. Причинами формирования стойкого, неуклонно нарастающего неврологического дефицита являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга.

• При первично прогрессирующем течении рассеянного склероза, которое наблюдают у 10-15% больных, отмечают неуклонное нарастание признаков поражения нервной системы без обострений и ремиссий на протяжении всей болезни, что обусловлено преимущественно нейродегене-ративным характером развития патологического

процесса. Среди редких вариантов необходимо отметить злокачественный «вариант Марбурга» с массивным поражением ствола мозга и быстрым накоплением неврологических нарушений.

**диагностика**

Диагноз рассеянного склероза ставят на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, постепенного появления различных симптомов болезни, нестойкости отдельных из них, ремиттирующего (не менее 2 обострений) или прогрессирующего (не менее 1 года) течений заболевания и данных дополнительных исследований. Обязательным является выполнение критерия «диссеминации в пространстве и времени», т.е. наличие не менее двух очагов, появление которых разделено по времени интервалом не менее чем в 1 мес. Диссеминация в месте и времени может быть подтверждена клинически или с помощью дополнительных методов. В настоящее время используют диагностические критерии МакДональда (2001 г. в редакции 2005 и 2010 гг.). Инструментальные и лабораторные методы диагностики используют, во-первых, для выявления субклинических очагов поражения, а во-вторых, для оценки активности патологического процесса.

• В настоящее время ведущим методом, подтверждающим диагноз рассеянного склероза, является МРТ. Этот метод позволяет оценить не только наличие и характерное топографическое распределение предполагаемых и «немых» очагов демиелинизации, но и судить об этапах их эволюции. Сейчас с помощью МРТ можно подтвердить диссеминацию и в месте, и во времени. Путем исследования ЗВП, ССВП и слуховых вызванных потенциалов выявляют вовлечение в процесс на субклиническом уровне соответствующих афферентных систем; с этой же целью, но только по отношению к пирамидному тракту, используют ТКМС; для регистрации клинически не выраженных нарушений статики, а также слуха и нистагма применяют соответственно стабилографию и аудиометрию, компьютерную электронистагмографию. В ряде случаев, особенно при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза с поражением спинного мозга, дополнительное диагностическое значение имеет выявление олигоклональных групп IgG в цереброспинальной жидкости.

• Вторая группа методов используется в меньшей степени. Нередко при рассеянном склерозе коллоидная реакция Ланге имеет паралитический характер. Часто выявляемые иммунологические изменения в цереброспинальной жидкости (наличие олигоклональных групп, повышение индекса IgG) также неспецифичны и не исключают других заболеваний. МРТ-исследование с контрастированием с большей уверенностью позволяет судить об активности демиелинизирующего процесса, поскольку при этом выявляют признаки повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, о чем свидетельствует накопление очагами парамагнитного контраста (препараты на основе гадолиния). Впрочем, эти изменения

также неспецифичны для рассеянного склероза в дебюте болезни. Только повторное не ранее чем через месяц МРТ с контрастированием позволяет подтвердить диссеминацию процесса во времени, не дожидаясь следующего клинического обострения болезни (согласно критериям МакДональда от 2005 г.). При рассеянном склерозе, особенно на ранних стадиях болезни, обязательно проводят офтальмологическое исследование. Задача окулиста при этом - идентификация нарушений, характерных для оптического неврита.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в первую очередь с заболеваниями, протекающими с многоочаговым поражением ЦНС, - коллагенозами и системными васкулитами (системная красная волчанка, синдромы Шегрена и Бехчета, узелковый полиартериит, гигантоклеточный артериит, гра-нулематоз Вегенера и др.); сосудистыми энцефалопатиями (болезнь Бинсвангера, микроангиопатическая подкорковая энцефалопатия); антифосфолипидным синдромом, инфекционными болезнями с первичным мультисистемным поражением (лайм-боррелиоз, ВИЧ-инфекция, сифилис, бруцеллез, миелопатия при HTLV-1 инфекции и др.). Следует отметить, что при всех указанных заболеваниях признаки поражения нервной системы, как правило, сочетаются с патологией других органов и систем.

При дифференциальной диагностике с дегенеративными заболеваниями нервной системы (семейным спастическим параличом, болезнью Вильсона-Коновалова, различными типами атаксий, митохондриальной энцефалопатией и др.), помимо тщательного анализа клинических проявлений, учитывают семейный анамнез и особенности течения. В отличие от рассеянного склероза, для них характерно либо очень относительно медленное прогрессирование, либо длительная стабилизация патологического процесса.

В отдельных случаях следует учитывать возможность заболеваний, обусловленных дисметаболическими процессами (адре-нолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия, суда-нофильная лейкодистрофия Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Александера, центральный понтинный миелинолиз, фунику-лярный миелоз) и патологией позвоночника (мальформация Арнольда-Киари). Сходная с рассеянным склерозом картина возможна при токсических (после химиотерапии) и радиационных лейкоэнцефалопатиях.

Очень сложной может быть дифференциальная диагностика дебюта рассеянного склероза и острого рассеянного энцефаломиелита, который обычно развивается после инфекции или реже после вакцинации. Как правило, решающее значение имеет динамическое наблюдение. На МРТ при ОРЭМ очаги демиелинизации, как правило, более крупные, а в клинической картине могут быть нарушения сознания, эпилептические припадки, психоорганический синдром, которые для рассеянного

склероза нетипичны. Течение острого рассеянного энцефаломиелита всегда однофазное, нет клинических и МРТ-признаков хронизации процесса.

## лечение

Основные цели лечения при рассеянном склерозе - купирование, профилактика обострений, замедление прогрессирования патологического процесса. Важное значение имеет и симптоматическая терапия.

## Патогенетическое лечение

Для купирования обострений рассеянного склероза наиболее целесообразной считают пульс-терапию метилпреднизолоном (по 1000 мг внутривенно в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида капельно в утренние часы ежедневно в течение 3-7 дней). Иногда при недостаточном эффекте после завершения пульс-терапии назначают преднизолон перорально по 1 мг/кг в сутки через день с постепенным снижением дозы в течение месяца. Перед началом лечения необходимо исключить противопоказания к использованию глюкокортикоидов (в частности, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет). Необходима сопроводительная терапия (гастропротек-торы, препараты калия). Возможно применение дексаметазона также в пульс-схеме. Лечение следует проводить в стационаре (при нетяжелых обострениях - в дневном стационаре).

При тяжелом обострении и неэффективности пульс-терапии возможно проведение плазмафереза (3-5 сеансов) с заменой 1-1,5 л крови с введением после каждой манипуляции 5001000 мг метилпреднизолона.

Важнейшие направления патогенетической терапии - модулирование (изменение) течения рассеянного склероза, направленное на предотвращение обострений, стабилизацию состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации при вторично прогрессирующем течении. Такие лекарственные средства получили единое название «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза».

Препаратами выбора являются иммуномодуляторы, включающие интерфероны бета (интерферон бета-1b - бетаферон* и биоаналоги: экставиа*, ронбетал*, инфибета* и др., интерферон бета-1a для подкожного введения - ребиф*, генфаксон* и другие биоаналоги). Эти препараты также называют высокодозными интерферонами бета. Также используются низкодозный интерферон бета (интерферон бета-1a для внутримышечного введения - авонекс*, синноВекс*) и биоаналоги (глатирамера ацетат - копаксон* и др.). Эти препараты изменяют иммунный баланс в направлении противовоспалительного ответа. Иммуносупрессоры относят к препаратам второй линии, они включают митоксантрон и натализумаб, причем первый блокирует многие

иммунные реакции и поэтому имеет ряд побочных эффектов, а второй препятствует проникновению лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Также пока к препаратам второй линии относят первый таблетированный препарат для лечения рассеянного склероза - финголимод. Он препятствует выходу активированных Т-клеток из лимфоузлов, тем самым существенно снижая активность аутоиммунного воспаления в ткани мозга.
Все иммуномодуляторы при длительном применении (годами) демонстрируют стабильно хороший эффект при ремиттиру-ющем рассеянном склерозе, особенно на ранних этапах болезни. Они снижают частоту обострений, образование новых очагов на МРТ и общий объем очагового поражения мозга, замедляют скорость прогрессирования. Высокодозные интерфероны бета эффективны и при вторично прогрессирующем рассеянном склерозе с обострениями за счет снижения частоты экзацерба-ций и уменьшения выраженности воспалительных реакций по результатам МРТ. Иммуномодуляторы обычно хорошо переносятся и редко вызывают выраженные побочные эффекты. Тем не менее у ряда больных, как правило, в начале лечения интерферонами бета могут развиваться реакции местного и общего характера (чаще гриппоподобный синдром), а также изменения со стороны печеночных проб. Для профилактики этих реакций важное значение имеют титрование дозы препарата (медленное ее повышение) и симптоматическая терапия (НПВП). Впрочем, при стойком сохранении патологических показателей АСТ и АЛТ, превышающих границы нормы более чем в 5 раз, лечение следует прекратить. При терапии β-интерферонами могут появиться нейтрализующие антитела, однако окончательно их биологическая роль не изучена. В ряде случаев, собенно на фоне использования высокодозных интеферонов бета, появление нейтрализующих антител на 6-18-й месяц терапии совпадал со снижением эффективности лечения, развитием обострений и прогрессирования инвалидности. На фоне применения глати-рамера ацетата иногда могут развиться состояния типа панических атак (необходима симптоматическая терапия), а также анафилактоидные реакции (лечение прекращают).

Для купирования обострений рассеянного склероза в период проведения иммуномодулирующей терапии используют стандартные методы (глюкокортикоиды в пульс-дозах и плазмаферез).
При применении иммуномодуляторов клиническую эффективность терапии оценивают не реже 1 раза в 3-6 мес. Желательно ежегодное проведение МРТ. При использовании интерферонов бета необходим контроль анализов крови (лейкоциты, тромбоциты) и функциональных проб печени (билирубин, АЛТ, АСТ) (в течение первых 6 мес терапии - 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 мес).

• При неэффективности препаратов первой линии возможно использование иммуносупрессоров, главным образом митоксантрона. Препарат применяют из расчета 5-12 мг/м$^2$ поверхности тела 1 раз в 3 мес, но не дольше 2 лет (допустимая

кумулятивная доза - 80 мг/м[2]). При этом замедляется прогрессирование вторично-прогреди-ентного рассеянного склероза как с обострениями, так и без таковых, препарат также показан при злокачественном течении при ремиттирующей форме. Функция сердца исследуется через каждые 6 мес. При снижении сердечного выброса менее 50% митоксантрон отменяют; клинические и биохимические анализы крови проводятся 1 раз в 3 мес. Снижение порога кумулятивной дозы до 80 мг связано с появившимися в последнее время данными о существенном возрастании риска лейкемий на фоне длительного курса митоксантрона.

• Среди препаратов второй линии все больше пациентов получают натализумаб (тизабри*) или финголимод (гиле-ниа*).

• Натализумаб используют в виде внутривенной инфузии, капельно 1 раз в 4 нед, инфузию следует проводить на протяжении 1 ч со скоростью 2 мл/мин, каждый флакон содержит 300 мг/15 мл препарата, разводится на 100 мл 0,9% раствора NaCl. Инфузии должны проводиться в лечебных учреждениях, оснащенных всем необходимым на случай развития острой реакции гиперчувствительности. У пациентов, имеющих указания на персистирую-щую инфекцию JC-вирусом, имеется повышенный риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэн-цефалопатии, который становится выше при увеличении длительности курса и при наличии иммуносупрессии в анамнезе.

• Финголимод используют в таблетках по 0,5 мг в день, при начале терапии в первые 6 ч возможны брадикардия, усиление атриовентрикулярной блокады, поэтому препарат не назначают пациентам с кардиологическими заболеваниями и нарушениями ритма сердца в анамнезе; необходим холтеровский мониторинг ЭКГ первые 6 ч после приема первой таблетки препарата. Также имеется потенциальный риск активации инфекций, особенно группы герпес, реже - отека макулы.

## Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия направлена на купирование или ослабление основных появлений рассеянного склероза, таких как хроническая усталость, спастическое повышение мышечного тонуса, тремор, психопатологические симптомы, тазовые нарушения, пароксизмальные состояния, головокружения, боли.

• Хроническую усталость отмечают приблизительно у 80% больных. Для ее купирования используют амантадин, некоторые антидепрессанты (флуоксетин), а также другие средства, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС [церебролизин*, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин*), пирацетам, фонтурацетам (фенотропил*), глицин].

• Для уменьшения спастичности используют баклофен, тизанидин и толперизон. Спастичность нередко является локальной проблемой, в то время как миорелаксанты оказывают системный эффект. В этой ситуации паретичные мышцы могут чрезмерно

расслабиться и общий эффект может усилить двигательный неврологический дефицит. Указанная картина нередко наблюдается у больных рассеянным склерозом. Для профилактики этого состояния используют титрование дозы. В случае спастичности, выраженной преимущественно в одной или нескольких группах мышц, в условиях стационара используют местные инъекции препаратов ботулинического токсина в индивидуально подобранной дозировке. При резистентности к указанным выше способам возможно интратекальное введение баклофена. Также показаны вытягивание конечностей, гимнастика, расслабляющий массаж, нервно-мышечная электростимуляция, тренинг с помощью биологической обратной связи.

• При рассеянном склерозе отмечают главным образом постуральный и интенционный тремор. В первом случае используются неселективные β-адреноблокаторы (пропра-нолол), а также барбитураты (примидон, фенобарбитал), во-втором - клоназепам, карбамазепин и иногда изониа-зид. При отсутствии эффекта от лекарственных препаратов, особенно при треморе, обусловленном поражением зубчато-красноядерных путей, предпринимались попытки стереотаксической таламотомии вентролатерального ядра.

• Для купирования пароксизмальных симптомов препаратом выбора считают карбамазепин, возможно назначение других антиконвульсантов (фенитоина) или барбитуратов. У больных с головокружениями хороший эффект отмечают при использовании бетагистина в дозировке не менее 48 мг в сутки.

• Наиболее частый психопатологический синдром при рассеянном склерозе - депрессия, которая хорошо купируется трициклическими антидепрессантами (амитриптилином). Впрочем, следует иметь в виду, что при наличии даже легкой задержки мочеиспускания этот препарат может ее значительно усилить. В этом плане имеют некоторое преимущество препараты, селективно тормозящие обратный захват серотонина (сертралин, флуоксетин и др.). В ряде случаев эффективна индивидуальная и групповая психотерапия. При остром психозе лечение необходимо проводить в психиатрическом стационаре.

• Тазовые нарушения при рассеянном склерозе в основном обусловлены изменением характера мочеиспускания. Лечение проводят совместно с урологом. Терапия зависит от типа расстройств (нарушения удержания мочи или опорожнения мочевого пузыря либо их комбинация). В первом случае используют антихолинергические препараты (оксибутинин, толтеродин), антагонисты кальциевых каналов (нифедипин), некоторые трициклические антидепрессанты (имипрамин), десмопрессин, во втором - миорелаксанты (баклофен, тизанидин), холинергические средства (карбахол), стимуляторы сократительной активности детрузора мочевого пузыря (неостигмина метил-сульфат), симпатолитические препараты, а также интер-миттирующую катетеризацию, в крайнем случае проводят цистостомию. При комбинированном нарушении функции мочевого пузыря используют препараты, воздействующие на

различные механизмы их регуляции. При сексуальной дисфункции рекомендуют препараты типа силденафила, в случае запоров - максимально возможную двигательную активность, коррекцию диеты, слабительные, периодические очистительные клизмы.
• Для снятия или облегчения боли назначают НПВП (парацетамол, ибупрофен), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), карбамазепин, миорелаксанты.

## прогноз

Прогноз в отношении жизни при рассеянном склерозе, как правило, благоприятный. При острых бульбарных нарушениях при злокачественном «варианте Марбурга» иногда возможен летальный исход, но при адекватном лечении основного заболевания и своевременных реанимационных мероприятиях, включая ИВЛ, этот риск можно свести к минимуму. Инвалидность большинства больных при естественном течении рассеянного склероза наступает в течение первых 5-10 лет от начала болезни, хотя нередко пациенты могут довольно долго сохранять трудоспособность, особенно на фоне использования новых иммуномодулирующих препаратов первой и второй линии.

# Глава 20. Травматическое поражение нервной системы

## введение

Черепно-мозговая травма является острой социальной проблемой. Среди всех причин смертности ЧМТ занимает одно из лидирующих мест. Частота встречаемости ЧМТ в среднем составляет 3-4 случая на 1000 населения. Ежегодно в России черепно-мозговую травму получают около 600 000 человек, 50 000 из них погибают, а еще 50 000 становятся официальными инвалидами. Большинство из пострадавших - люди молодого возраста (25-40 лет). По количеству недожитых вследствие преждевременной смерти лет ЧМТ и другие травмы обусловливают почти половину потерь трудового потенциала России, превышая таковые от болезней сердечно-сосудистой системы в 4,5 раза.

## принципы классификации чмт

Классификацию ЧМТ основывают на ее биомеханике, виде, типе, характере, форме, тяжести повреждений, клинической фазе, периоде течения, а также исходе травмы.

По биомеханике различают ЧМТ:

• ударно-противоударную (ударная волна, распространяющаяся от места приложения травмирующего агента к голове через мозг к противоположному полюсу с быстрыми перепадами давлений в местах удара и противоудара);

• ускорения-замедления (перемещение и ротация массивных больших полушарий относительно более фиксированного ствола мозга);

• сочетанную (когда одновременно воздействуют оба механизма).

По виду повреждения выделяют:

• очаговые, обусловленные преимущественно ударно-противоударной травмой (характеризуются локальными макроструктурными повреждениями мозгового вещества различной степени, включая участки разрушения с образованием детрита, геморрагического пропитывания мозговой ткани, точечные, мелко- и крупноочаговые кровоизлияния в месте удара, противоудара, по ходу ударной волны);

• диффузные, преимущественно обусловленные травмой ускорения-замедления (характеризующиеся натяжением и распространенными первичными и вторичными разрывами аксонов в семиовальном центре, подкорковых образованиях, мозолистом теле, стволе мозга, а также точечными и мелкоочаговыми кровоизлияниями в этих же структурах);

• сочетанные, когда одновременно имеются очаговые и диффузные повреждения головного мозга.

• По генезу поражения мозга:

• первичные поражения - очаговые ушибы и размозжения мозга, диффузные аксональные повреждения, первичные внутричерепные гематомы, разрывы ствола, множественные внутримозговые геморрагии;

• вторичные поражения:

= за счет вторичных внутричерепных факторов - отсроченные гематомы (эпидуральные, субдуральные, внутримозговые), нарушения гемо- и ликвороциркуляции в результате субарахноидального или внутрижелудочко-вого кровоизлияния, увеличение объема мозга или его набухание вследствие отека, гиперемии или венозного полнокровия, внутричерепная инфекция и др.;

= за счет вторичных внечерепных факторов - артериальной гипотензии, гипоксемии, гиперкапнии, анемии и др.

Среди типов ЧМТ различают:

• изолированную (если отсутствуют какие-либо внечерепные повреждения);

• сочетанную (если механическая энергия одновременно вызывает внечерепные повреждения);

• комбинированную травму (если одновременно воздействуют различные виды энергии: механическая и термическая или лучевая, или химическая).

С учетом опасности инфицирования внутричерепного содержимого ЧМТ делят:

• на закрытую (повреждения, при которых отсутствуют нарушения целостности покровов головы либо имеются

поверхностные раны мягких тканей без повреждения апоневроза. Переломы костей свода, не сопровождающиеся ранением прилежащих мягких тканей и апоневроза, включают в закрытые повреждения черепа);

• открытую (имеются раны мягких покровов головы с повреждением апоневроза, либо перелом костей свода с повреждением прилежащих мягких тканей, либо перелом основания черепа, сопровождающийся кровотечением или ликвореей из носа или уха). При целости твердой мозговой оболочки открытую ЧМТ относят к непроникающей, а при нарушении ее целости - к проникающей.
По тяжести ЧМТ делят на три степени: легкую, средней тяжести и тяжелую. При соотнесении этой рубрикации со шкалой комы Глазго легкая ЧМТ оценивается в 13-15 баллов, среднетяжелая - в 9-12, тяжелая ЧМТ - в 8 баллов и менее.

К легкой ЧМТ относят сотрясение и ушиб мозга легкой степени, к среднетяжелой - ушиб мозга средней степени, подострое и хроническое сдавление мозга, к тяжелой ЧМТ - ушиб мозга тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение и острое сдавление мозга.

По механизму своего возникновения ЧМТ может быть:

• первичной (когда воздействие травмирующей механической энергии на мозг не обусловлено какой-либо предшествующей церебральной либо внецеребральной катастрофой);

• вторичной (когда воздействие травмирующей механической энергии на мозг происходит вследствие предшествующей церебральной катастрофы, обусловившей падение, например при инсульте или эпилептическом припадке; либо внецеребральной катастрофы, например падение вследствие обширного инфаркта миокарда, острой гипоксии, коллапса).

ЧМТ у одного и того же субъекта может наблюдаться впервые и повторно (дважды, трижды).

Выделяют следующие клинические формы ЧМТ: 1) сотрясение мозга; 2) ушиб мозга легкой степени; 3) ушиб мозга средней степени; 4) ушиб мозга тяжелой степени; 5) диффузное аксональное повреждение; 6) сдавление мозга.

Сдавление мозга - понятие, отражающее процесс, и поэтому всегда должно иметь конкретную расшифровку по субстрату, который обусловливает компрессию (внутричерепные гематомы эпидуральные, субдуральные, внутримозговые, вдавленные переломы, субдуральная гигрома, очаг размозжения, пневмоце-фалия).

В течении ЧМТ выделяют три базисных периода: 1) острый; 2) промежуточный и 3) отдаленный. Временная протяженность
периодов течения ЧМТ варьирует главным образом в зависимости от клинической формы ЧМТ: острый - от 2 до 10 нед, промежуточный - от 2 до 6 мес, отдаленный при клиническом выздоровлении - до 2 лет.

## клиническая классификация острой черепномозговой травмы

В основу классификации острого периода ЧМТ положены характер и степень повреждения головного мозга.

Клинические формы черепно-мозговой травмы:

• сотрясение мозга;

• ушиб мозга легкой степени;

• ушиб мозга средней степени;

• ушиб мозга тяжелой степени;

• диффузное аксональное повреждение мозга;

• сдавление мозга;

• проникающие ранения черепа и головного мозга.

## Сотрясение головного мозга

## Эпидемиология

Сотрясение головного мозга по частоте встречаемости занимает первое место в структуре черепно-мозгового травматизма - 70-80% пострадавших с ЧМТ. В абсолютных цифрах количество пострадавших с сотрясением мозга ежегодно достигает в России 350 000-400 000.

## Клиническая картина

Сотрясение головного мозга характеризуется кратковременным угнетением сознания - от нескольких секунд до нескольких минут, чаще в пределах оглушения-сопора. Порой нарушения сознания трудноуловимы или даже отсутствуют. Ретро-, кон- и антероградная амнезия выявляется только на очень узкий период событий. Сразу после ЧМТ могут наблюдаться однократная рвота, некоторое учащение дыхания, учащение или замедление пульса, но данные показатели вскоре нормализуются. Артериальное давление быстро возвращается в пределы физиологической нормы, однако в ряде случаев может более стойко повышаться, особенно при отягощенности анамнеза гипертензивными реакциями или гипертонической болезнью; это обусловлено не только самой травмой, но и сопровождающими ее стрессовыми факторами. Температура тела при сотрясении мозга остается нормальной. Нередко характерна игра вазомоторов, побледнение лица сменяется его гиперемией. По восстановлении сознания типичны жалобы на головную боль, головокружение, слабость, шум в ушах, приливы крови к лицу, потливость и другие вегетативные явления, чувство дискомфорта и нарушение сна. Отмечаются боли при движении глаз, расхождение глазных яблок при попытке чтения, вестибулярная гиперестезия. В первые часы после травмы могут наблюдаться быстро проходящее легкое расширение или сужение обоих зрачков при сохранении живых реакций на свет. В неврологическом статусе нередко выявляются лабильная, мягкая, пестрая асимметрия сухожильных и кожных рефлексов, мелкий горизонтальный нистагм в крайних отведениях глаз, легкие оболочечные симптомы, исчезающие в течение первых 3 сут, реже - 7 сут. При сотрясении головного мозга общее состояние пострадавших обычно быстро улучшается в течение 1-й, реже - 2-й недели после ЧМТ. Остаются преимущественно астенические явления. Следует, однако, учитывать, что головные боли и другая субъективная симптоматика при сотрясении могут держаться и значительно дольше по разным причинам.

Клиническая картина сотрясения головного мозга во многом определяется возрастными факторами. У детей грудного и раннего возраста сотрясение мозга часто протекает без нарушения сознания и клинически характеризуется появлением

вегетативно-сосудистых и соматических симптомов. В момент травмы - резкая бледность кожных покровов (прежде всего лица), тахикардия, затем вялость, сонливость. Возникают срыгивания при кормлении, рвота, отмечаются беспокойство, расстройства сна, диспептические явления. Все симптомы проходят через 2-3 сут. У детей младшего (дошкольного) возраста сотрясение мозга может протекать без утраты сознания. Наблюдаются спонтанный горизонтальный нистагм, снижение корнеальных рефлексов, изменение мышечного тонуса (чаще гипотония), повышение или понижение сухожильных рефлексов, лабильность пульса, иногда субфебрильная температура. Оболочечные симптомы (в основном симптом Кернига) определяются редко и обычно выражены незначительно. Общее состояние улучшается в течение 2-3 сут. У пожилых и стариков первичная утрата сознания при сотрясении головного мозга наблюдается значительно реже, чем в молодом и среднем возрасте. Вместе с тем нередко проявляется выраженная дезориентировка в месте и времени, особенно у пострадавших с сопутствующим атеросклерозом мозговых сосудов, гипертонической болезнью. Ретро- и конградная амнезия у пожилых и стариков обнаруживается чаще, чем у молодых. Головные боли нередко носят пульсирующий характер, локализуясь в затылочной области; они длятся от 3 до 7 сут, отличаясь значительной интенсивностью у страдающих гипертонической болезнью. Часты головокружения, обычно системные, обусловленные изменениями вестибулярного аппарата и предшествующей сосудистой недостаточностью в вертебробазилярном бассейне. У ряда пострадавших пожилого и старческого возраста с сотрясением мозга выявляются достаточно четкие очаговые симптомы, которые, однако, являются результатом ранее перенесенных заболеваний или их обострением после травмы (динамические нарушения мозгового кровообращения, микроинсульты и т.д.), что затрудняет диагностику, заставляя предполагать более тяжелое повреждение мозга. Сотрясение головного мозга у пожилых и стариков часто приводит к обострению предшествующей цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологии, переходу компенсированной формы диабета в декомпенсированную, нарастанию выраженности соматической патологии, что удлиняет сроки пребывания больных в лечебных учреждениях. Регресс симптоматики у пострадавших старших возрастных групп идет в более медленном темпе, чем у пациентов молодого и среднего возраста.

## Диагностика

Распознавание сотрясения головного мозга часто представляет непростую задачу, ибо, в отличие от более тяжелых форм ЧМТ, основано преимущественно на субъективной симптоматике при отсутствии объективных данных. В диагностике сотрясения мозга особенно важно учитывать обстоятельства травмы и информацию свидетелей происшедшего. Наиболее информативным является отоневрологическое исследование, которое выявляет симптомы раздражения вестибулярного анализатора при отсутствии признаков выпадения. Поскольку семиотика сотрясения головного

мозга очень мягкая и подобная картина может наблюдаться вследствие самой различной дотравмати-ческой патологии, исключительное значение для диагностики приобретает динамика клинических симптомов. Их исчезновение через 3-7 сут достаточно убедительно для обоснования диагноза. Тщательный учет и сопоставление всех моментов ЧМТ, неврологический осмотр больного, по возможности уточнение общего анамнеза, исследование крови на алкоголь и другие анализы, как и наблюдение в динамике, все же обычно позволяют с достаточной убедительностью поставить клинический диагноз «сотрясение головного мозга». Существуют определенные критерии разграничения сотрясения мозга с ушибом и другими формами острой травматической патологии.
При сотрясении переломы костей черепа отсутствуют. КТ у больных с сотрясением не обнаруживает травматических отклонений в состоянии вещества мозга (плотность серого и белого вещества остается в пределах нормы - соответственно 33-45 и 29-36 Н) и ликворосодержащих внутричерепных пространств. Данные рутинной магнитно-резонансной томографии при сотрясении мозга также не выявляют какой-либо паренхиматозной очаговой патологии.

## Лечение

Первая помощь пострадавшему с ЧМТ, если он быстро пришел в сознание (что обычно имеет место при сотрясении мозга), заключается в придании ему удобного горизонтального положения с чуть приподнятой головой.

Если получивший ЧМТ продолжает находиться в бессознательном состоянии, предпочтительней так называемое спасительное положение (recovery position) - на правом боку, голова запрокинута, лицо повернуто к земле, левая рука и нога согнуты под прямым углом в локтевом и коленном суставах (предварительно надо исключить переломы конечностей и позвоночника). Эта позиция, обеспечивая свободное прохождение воздуха в легкие и беспрепятственное вытекание жидкости изо рта наружу, предотвращает нарушение дыхания вследствие западения языка, затекания в дыхательные пути слюны, крови, рвотных масс. Если на голове имеются кровоточащие раны, накладывают асептическую повязку.

Все пострадавшие с ЧМТ, даже если она с самого начала представляется легкой, подлежат транспортировке в стационар, где уточняется первичный диагноз.

Старые схемы длительного постельного режима больного с сотрясением мозга и как минимум двухнедельного пребывания в стационаре должны быть пересмотрены. Пострадавшим с сотрясением мозга устанавливается постельный режим на 1-3 сут, который затем, с учетом особенностей клинического течения, постепенно расширяют на протяжении 2-5 сут, а далее, при отсутствии осложнений, возможна выписка из стационара на амбулаторное лечение (длительностью до 2 нед).

Приемлема и оправдывает себя экономически и по клиническим результатам следующая схема лечения пострадавших с сотрясением мозга. Если при неврологическом осмотре и на КТ или МРТ не выявляется каких-либо признаков очагового повреждения мозга, а состояние больного не требует активной медикаментозной терапии, то спустя 24 ч наблюдения в стационаре допустимо продолжить лечение в домашних условиях. При этом должна быть обеспечена возможность периодического врачебного контроля и повторной госпитализации при возникновении непредвиденных обстоятельств. Подобный опыт накоплен в США, Великобритании, Франции, ряде других стран и начинает использоваться в России.

Медикаментозное лечение при сотрясении мозга не должно быть агрессивным. Оно направлено главным образом на нормализацию функционального состояния головного мозга, снятие головной боли, головокружения, беспокойства, бессонницы и других жалоб. Обычно спектр назначаемых при поступлении лекарств включает анальгетики, седативные и снотворные, преимущественно в виде таблетированных форм, а при необходимости и в инъекциях.

## Прогностические факторы и исходы

Сотрясение головного мозга является преимущественно обратимой клинической формой ЧМТ. Поэтому 80-97% наблюдений сотрясения мозга при адекватном соблюдении режима в остром периоде и отсутствии отягощающих травму обстоятельств завершается выздоровлением пострадавших с полным восстановлением трудоспособности. У ряда больных по миновании острого периода сотрясения мозга отмечаются те или иные проявления посткоммоционного синдрома: нарушения когнитивных функций (ослабление концентрации внимания, памяти), настроения (депрессия, раздражительность, тревога), физического благополучия (головокружение, головные боли, бессонница, утомляемость, повышенная чувствительность к звукам и свету) и поведения. Через 3-12 мес после ЧМТ эти симптомы исчезают или существенно сглаживаются.

## Ушиб головного мозга легкой степени

Отмечается у 10-15% пострадавших с ЧМТ. Клиническая картина характеризуется выключением сознания после травмы до нескольких десятков минут. По его восстановлении типичны жалобы на головную боль, головокружение, тошноту и др. Наблюдается ретро-, кон-, антероградная амнезия. Рвота, иногда повторная. Жизненно важные функции обычно без выраженных нарушений. Могут встречаться умеренные брадикардия или тахикардия, иногда артериальная гипертензия. Дыхание, а также температура тела без существенных отклонений. Неврологическая симптоматика обычно мягкая (клонический нистагм, легкая анизокория, признаки пирамидной недостаточности, менингеальные симптомы); регрессирует в течение 2-3 нед.

**Диагностика:** метод выбора - КТ головного мозга.

При ушибе мозга легкой степени возможны переломы костей свода черепа и субарахноидальное кровоизлияние. При ушибе мозга легкой степени КТ в половине наблюдений выявляет в мозговом веществе ограниченную зону пониженной плотности, близкую по томоденситометрическим показателям к отеку головного мозга (от 18 до 28 H). Отек мозга при ушибе легкой степени может быть не только локальным, но и более распространенным. Он проявляется умеренным объемным эффектом в виде сужения ликворных пространств.

## Ушиб головного мозга средней степени тяжести

Отмечается у 8-10% пострадавших с ЧМТ.

Характеризуется выключением сознания после травмы от нескольких десятков минут до нескольких часов. Выражены ретро-, кон- и антероградная амнезия. Головная боль нередко сильная. Может наблюдаться многократная рвота. Встречаются нарушения психики. Возможны преходящие расстройства жизненно важных функций: брадикардия или тахикардия, повышение артериального давления; тахипноэ без нарушения ритма дыхания и проходимости трахеобронхиального дерева; субфебрилитет. Часто выражены оболочечные признаки. Улавливаются стволовые симптомы: нистагм, диссоциация менингеальных симптомов по оси тела, двусторонние пирамидные знаки и др. Отчетливо проявляется очаговая симптоматика (определяемая локализацией ушиба мозга): зрачковые и глазодвигательные нарушения, парезы конечностей, расстройства чувствительности, речи и т.д. Эти гнездные знаки постепенно (в течение 3-5 нед) сглаживаются, но могут держаться и длительно. При ушибе головного мозга средней степени нередко наблюдаются переломы костей свода и основания черепа, а также значительное субарахноидальное кровоизлияние.
При ушибе мозга средней степени КТ в большинстве наблюдений выявляет очаговые изменения в виде некомпактно расположенных в зоне пониженной плотности высокоплотных включений либо умеренного гомогенного повышения плотности на небольшой площади.

## Ушиб головного мозга тяжелой степени

Отмечается у 5-7% пострадавших с ЧМТ.

Характеризуется выключением сознания после травмы продолжительностью от нескольких часов до нескольких недель. Часто выражено двигательное возбуждение. Наблюдаются тяжелые угрожающие нарушения жизненно важных функций:

брадикардия или тахикардия; артериальная гипертензия; нарушения частоты и ритма дыхания, которые могут сопровождаться нарушениями проходимости верхних дыхательных путей. Выражена гипертермия. Часто доминирует первично-стволовая неврологическая симптоматика (плавающие движения глазных яблок, парезы взора,

тонический множественный нистагм, нарушения глотания, двусторонний мидриаз или миоз, дивергенция глаз по горизонтальной или вертикальной оси, меняющийся мышечный тонус, децеребрационная ригидность, угнетение или ирритация сухожильных рефлексов, рефлексов со слизистых и кожных покровов, двусторонние патологические стопные рефлексы и др.), которая в первые часы и дни после травмы затушевывает очаговые полушарные симптомы. Могут выявляться парезы конечностей (вплоть до параличей), подкорковые нарушения мышечного тонуса, рефлексы орального автоматизма и т.д. Иногда отмечаются генерализованные или фокальные судорожные припадки. Общемозговые, и в особенности очаговые, симптомы регрессируют медленно; часты грубые остаточные явления, прежде всего со стороны двигательной и психической сфер. Ушиб головного мозга тяжелой степени обычно сопровождается переломами свода и основания черепа, а также массивным субарахноидальным кровоизлиянием.

При ушибах мозга тяжелой степени КТ часто выявляет очаговые изменения мозга в виде зоны неоднородного повышения плотности. При локальной томоденситометрии в них определяется чередование участков, имеющих плотность повышенную (от 64 до 76 Н, плотность свежих свертков крови) и пониженную (от 18 до 28 Н, плотность отечной и/или размозженной ткани мозга). Для очагов размозжения характерна выраженность перифокального отека с формированием гиподенсивной дорожки к ближайшему отделу бокового желудочка, через которую осуществляется сброс жидкости с продуктами распада мозговой ткани и крови.

## Диффузное аксональное повреждение головного мозга

Характеризуется длительным коматозным состоянием с момента травмы. Обычно выражены стволовые симптомы (парез рефлекторного взора вверх, разностояние глаз по вертикальной или горизонтальной оси, двустороннее угнетение или выпадение фотореакций зрачков, нарушение формулы или отсутствие окулоцефалического рефлекса и др.). Типичны познотонические реакции: кома сопровождается симметричной либо асимметричной децеребрацией или декортикацией как спонтанными, так и легко провоцируемыми болевыми (ноци-цептивными) и другими раздражениями. При этом чрезвычайно вариабельны изменения мышечного тонуса, преимущественно в виде горметонии или диффузной гипотонии. Обнаруживаются пирамидно-экстрапирамидные парезы конечностей, включая асимметричные тетрапарезы. Часто наблюдаются грубые нарушения частоты и ритма дыхания. Ярко выступают вегетативные расстройства: артериальная гипертензия, гипертермия, гипергидроз, гиперсаливация и др. Характерной особенностью клинического течения диффузного аксонального повреждения (ДАП) мозга является переход из длительной комы в стойкое или транзиторное вегетативное состояние, о наступлении которого свидетельствует открывание глаз спонтанно либо в ответ на различные раздражения

(при этом нет признаков слежения, фиксации взора или выполнения хотя бы элементарных инструкций).

Т.А. Дженнарелли, опираясь на длительность комы и выраженность стволовой симптоматики, разделяет ДАП на три степени: легкую (кома от 6 до 24 ч), умеренную (кома более 24 ч, но без грубых стволовых симптомов) и тяжелую (длительная кома с грубыми персистирующими стволовыми симптомами, декортикацией, децеребрацией и т.п).

КТ-картина при ДАП характеризуется тем или иным увеличением объема мозга (вследствие его отека, набухания, гиперемии) со сдавлением боковых и III желудочка, субарахноидальных конвекситальных пространств, а также цистерн основания мозга. На этом фоне нередко могут выявляться мелкоочаговые геморрагии в белом веществе полушарий мозга, мозолистом теле, а также в подкорковых и стволовых структурах

## Сдавление головного мозга

Отмечается у 3-5% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется жизненно опасным нарастанием через тот или иной промежуток времени после травмы либо непосредственно после нее общемозговых (появление или углубление нарушений сознания, усиление головной боли, повторная рвота, психомоторное возбуждение и т.д.), очаговых (появление или углубление гемипареза, одностороннего мидриаза, фокальных эпилептических припадков и др.) и стволовых (появление или углубление брадикардии, повышение артериального давления, ограничение взора вверх, тоничный спонтанный нистагм, двусторонние патологические знаки и др.) симптомов.

В зависимости от фона (сотрясение, ушиб мозга различной степени), на котором развивается травматическое сдавление мозга, светлый промежуток может быть развернутым, стертым или отсутствует. Среди причин сдавления на первом месте стоят внутричерепные гематомы (эпидуральные, субдуральные, внутримозговые). Далее следуют вдавленные переломы костей черепа, очаги размозжения мозга с перифокальным отеком, субдуральные гигромы, пневмоцефалия.

Острая эпидуральная гематома при КТ-исследовании характеризуется двояковыпуклой, реже плосковыпуклой зоной повышенной плотности, примыкающей к своду черепа. Она имеет ограниченный характер и, как правило, локализуется в пределах одной или двух долей. При наличии нескольких источников кровотечения может распространяться на значительном протяжении и иметь серповидную форму. Субдуральная гематома при КТ чаще характеризуется серповидной зоной измененной плотности, но может иметь плоско-выпуклую, двояковыпуклую или неправильную форму. Нередко субдуральные гематомы распространяются на все полушарие или большую его часть.

Внутримозговые гематомы на КТ выявляются в виде округлых или неправильной формы зон гомогенного интенсивного повышения плотности с четко очерченными краями, особенно когда они формируются вследствие прямого повреждения сосуда. Плотность кровоизлияния тесно связана с протеиновым компонентом гемоглобина и его концентрацией в крови. Коэффициент абсорбции крови с гематокритом 45% выше плотности мозгового вещества и составляет 56 Н. Внутричерепные кровоизлияния у пострадавших с выраженной анемией могут иметь плотность, одинаковую с плотностью мозга.

## ведение пострадавших с тяжелой чмт

## Интенсивная терапия пострадавших с тяжелой ЧМТ

## Общие принципы

Обследование пострадавших с тяжелой ЧМТ при поступлении в отделение реанимации

При поступлении в отделении реанимации необходимы следующие мероприятия:

• осмотр всего тела обнаженного больного, обращая внимание на запах изо рта, наличие ссадин, кровоподтеков, деформаций суставов, изменений формы грудной клетки и живота, наличие истечения крови и ликвора из ушей и носа, кровотечения из уретры и прямой кишки;

• определение степени нарушения сознания у пострадавших по речевой продукции, реакции на боль и открыванию глаз.
Каждый из этих показателей оценивают в баллах по шкале комы Глазго (ШКГ) независимо от двух других. Сумма баллов определяет глубину расстройств сознания - от 3 баллов (терминальная кома) до 15 (ясное сознание). Кроме того, оцениваются очаговые, глазодвигательные, зрачковые и бульбарные расстройства. Необходимо повторять осмотр через каждые 4 ч. Пациентов, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, нужно осматривать каждые 2 ч;

• рентгеновское исследование черепа в двух проекциях, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, грудной клетки, костей таза и, при необходимости, костей верхних и нижних конечностей;

• ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной клетки (при необходимости - лапароцентез);

• исследование концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня гематокрита, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина крови, кислотно-основного состояния, натрия и калия крови. Общеклиническое исследование мочи;

• электрокардиограмма в трех стандартных, aVR, aVL, aVF и шести грудных отведениях;

• анализы крови и мочи на содержание алкоголя. При необходимости, после консультации токсиколога, исследовать содержание в биологических средах барбитуратов, феноти-азинов, бензодиазепинов, высших спиртов и опиатов;

• осмотр нейрохирургом, хирургом, травматологом;

• в дальнейшем не реже 1 раза в сутки (по показаниям - чаще) делают клинический и биохимический анализы крови, исследуют кислотно-основное состояние, концентрации натрия и калия плазмы крови.

## Компьютерная томография головного мозга

КТ является обязательным методом обследования пострадавших с ЧМТ. Относительные противопоказания к экстренному проведению исследования: нестабильная гемодинамика (АД систолическое ниже 90 мм. рт.ст., необходимость постоянной инфузии вазопрессоров); некупированный геморрагический или травматический шок.
С помощью КТ необходимо определить:

• наличие патологического очага (очагов), его топическое расположение;

• наличие в паренхиме мозга гиперденсивных и гиподенсив-ных зон, их количество, объем каждого вида очага (гипер-и гиподенсивной части) и их общего объема в кубических сантиметрах;

• положение срединных структур мозга и степень (в миллиметрах) их смещения (если оно есть);

• состояние ликворосодержащей системы мозга - величина и положение желудочков с указанием церебровентрику-лярных индексов, форма желудочков, их деформации и др.;

• состояние цистерн мозга;

• состояние борозд и щелей мозга;

• просвет суб- и эпидуральных пространств;

• состояние костных структур свода и основания черепа (наличие трещин, переломов);

• состояние и содержимое придаточных пазух носа;

• состояние мягких покровов черепа.

При отсутствии положительной динамики через 12-24 ч проводят повторную КТ головного мозга. При нарастании и появлении новой неврологической симптоматики проводят экстренное КТ-исследование. Первое КТ-исследование необходимо проводить в двух режимах: костном и мягкотканом. При краниобазальном повреждении, а также подозрении на ликворею необходимо проведение КТ-

исследования головы во фронтальной проекции. При подозрении на краниофациальную травму необходимо проведение КТ в костном режиме с трехмерной реконструкцией.

## Исследование цереброспинальной жидкости

Для контроля воспалительных изменений в ликворе (подозрении на менингит) необходимо исследование состава цереброспинальной жидкости. Поясничную пункцию проводят только при отсутствии дислокационной симптоматики, сохраненной проходимости ликворопроводящих путей во избежание развития и нарастания процессов вклинения и дислокации головного мозга.

## Первичная помощь пострадавшим с тяжелой ЧМТ

В оказании первой помощи пострадавшим приоритетное значение имеют мероприятия, направленные на восстановление и поддержание жизненно важных функций: дыхания (восстановление проходимости дыхательных путей, устранение гиповентиляционных нарушений - гипоксемии, гиперкапнии) и кровообращения (устранение гиповолемии, гипотензии и анемии).

Обеспечение проходимости дыхательных путей

Пострадавшему с нарушениями сознания по ШКГ 8 баллов и менее (кома) должна быть проведена интубация трахеи с целью обеспечения нормальной оксигенации и ликвидации гиперкапнии. Интубацию необходимо выполнять без разгибания шейного отдела позвоночника: или назотрахеальным способом, или оротрахеальным с сохранением оси позвоночника для предупреждения усугубления возможной травмы шейного отдела позвоночника. При угнетении сознания до сопора и комы проводят вспомогательную или контролируемую искусственную вентиляции легких кислородо-воздушной смесью с содержанием кислорода не менее 40-50%. При проведении ИВЛ следует предупреждать эпизоды несинхронности пациента с респиратором, вызывающие резкое повышение внутричерепного давления, подбором режимов вентиляции или введением короткодействующих миорелаксантов и седативных средств. Основными задачами ИВЛ при ЧМТ является поддержание нормокапнии ($pCO_2$ артериальное - 36-40 мм рт.ст.) и достаточной оксигенации (насыщение кислородом гемоглобина в артериальной крови не менее 90%). Для профилактики ишемии и гипоксии мозга все манипуляции, связанные с размыканием контура аппарата ИВЛ, должны сопровождаться пре- и посток-сигенацией 100% кислородом. После интубации становится возможна санация трахеобронхиального дерева.

Лечение гиповолемии и артериальной гипотензии следует начинать с инфузии коллоидов и кристаллоидов. Инфузия 7,5% раствора NaCl быстро восстанавливает объем циркулирующей крови, не повышая внутричерепного давления. Рекомендуемые дозы составляют 4-6 мл/кг внутривенно в течение 5 мин. Следует

отметить, что у пострадавших с проникающими ранениями это может привести к усилению внутреннего кровотечения.
Появление симптомов тенториального вклинения и нарастания неврологического дефицита, не связанных с экстракраниальной патологией, должно быть рассмотрено как повышение внутричерепного давления, требующее соответствующей коррекции. Пострадавший должен быть переведен на ИВЛ в режим гипервентиляции. Желательно применение маннитола с адекватным возмещением дефицита объема циркулирующей крови.

Мониторинг

Проведение рациональной интенсивной терапии должно основываться на мониторинге жизненно важных функций. Следует стремиться к осуществлению нейромониторинга, мониторинга кровообращения, дыхания и оксигенации. Оптимальны непрерывное измерение внутричерепного давления и мониторинг артериального давления с оценкой церебрального перфу-зионного давления, пульсоксиметрия, мониторинг содержания углекислого газа в конечно-выдыхаемых порциях воздуха и ЭКГ.

При возможности данный диагностический комплекс может быть расширен за счет ультразвукового исследования сосудов мозга, мониторинга центрального венозного давления и определения содержания газов в артериальной и венозной крови.

Для создании оптимальных условий внутригоспитальной транспортировки пострадавшего, особенно при развитии психомоторного возбуждения или судорог, целесообразно использовать седативные препараты. В случаях когда седация недостаточная, возможно применение миорелаксантов короткого действия.

Нормализация показателей АД и оксигенации

На всех этапах оказания помощи (на месте происшествия, во время транспортировки и в условиях стационара) следует немедленно и тщательно предупреждать или устранять артериальную гипотензию (систолическое АД <90 мм рт.ст.) или гипоксию (апноэ, цианоз, $PaO_2$ <90 мм рт.ст.). Среднее АД должно поддерживаться на уровне выше 90 мм рт.ст. на протяжении всего курса интенсивной терапии с целью поддержания церебрального перфузионного давления >70 мм рт.ст. При сохраняющейся гипоксии необходимо проведение интубации и иВл.

## Коррекция артериальной гипотензии

При недостаточной эффективности инфузионной терапии для повышения ЦПД применяют симпатомиметики (допамин, адреналин*, норадреналин*, мезатон*). Средние дозы допа-мина, при которых удается получить необходимый гипертен-зивный эффект, составляют 12±2,5 мкг/(кгхмин), адреналина* - 0,15±0,05 мкг/(кгхмин), норадреналина* - 0,3±0,1 мкг/ (кгхмин). Фенилэфрин (мезатон*), как правило,

применяют вместе с допамином и используют в дозах 0,2-0,5 мкг/(кгхмин). Все симпатомиметики могут индуцировать полиурию (при условии купирования гиповолемии). Темп диуреза может увеличиваться в 2-5 раз и достигать 200-400 мл/ч, что требует соответствующего увеличения скорости инфузионной терапии [количество вводимых кристаллоидных растворов у отдельных пациентов может достигать 12-15 мл/(кг×мин)].

## Показания к мониторингу внутричерепного давления

Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) показан больным с тяжелой ЧМТ (3-8 баллов по шкале комы Глазго) и патологией на КТ (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн).

Мониторинг ВЧД целесообразен у больных с тяжелой ЧМТ и отсутствии патологии на КТ при наличии хотя бы двух из следующих признаков: возраст старше 40 лет, наличие децеребрации, систолическое АД <90 мм рт.ст.

Мониторинг ВЧД, как правило, не показан больным с ЧМТ легкой и средней степени тяжести.

## Показания к коррекции внутричерепного давления

Коррекцию внутричерепного давления следует начинать при превышении порога 20-25 мм рт.ст.

Интерпретация и коррекция ВЧД относительно какого-либо порогового значения должна быть обоснована частыми клиническими обследованиями и данными церебрального перфузи-онного давления.

## Рекомендации по технологии измерения ВЧД

В настоящее время измерение вентрикулярного давления с помощью вентрикулярного дренажа с внешним измерительным устройством является наиболее точным, дешевым и надежным способом мониторинга ВЧД. Данная методика позволяет также дренировать ликвор в лечебных целях. Наибольшее распространение получили интрапаренхиматозные датчики измерения ВЧД.

## Гипервентиляция

При отсутствии признаков внутричерепной гипертензии у больных с тяжелой ЧМТ следует избегать длительной гипервентиляции $PaCO_2$, <25 мм рт.ст. (в течение первых 5 дней).

Следует избегать также профилактической гипервентиляции ($PaCO_2$ <35 мм рт.ст.), поскольку это может ухудшить церебральную перфузию в тот период, когда имеется снижение объемного мозгового кровотока.

Кратковременная гипервентиляция может быть использована в случае резкого ухудшения неврологического статуса или в течение более длительного времени, если внутричерепная гипертензия сохраняется, несмотря на применение седации, релаксации, дренирования вентрикулярного ликвора и осмотических диуретиков. В случае использования гипервентиляции с показателями $CO_2$ <30 мм рт.ст. следует использовать измерение насыщения крови кислородом в яремной вене, измерение артериовенозной разницы по кислороду, а также мониторный контроль церебрального тканевого кислорода и объемного мозгового кровотока для диагностики ишемии мозга.

## Маннитол в лечении тяжелой ЧМТ

Маннитол эффективен для снижения повышенного ВЧД. Дозировка варьирует в пределах 0,25-1,0 г/кг.

Целесообразно применять маннитол до начала проведения мониторинга ВЧД, если имеются признаки тенториального вклинения или ухудшения неврологического статуса, не связанные с воздействием экстракраниальных факторов. Во избежание почечной недостаточности следует поддерживать осмо-лярность плазмы крови не выше 320 мосм/л. Нормоволемию следует поддерживать адекватным возмещением теряемой жидкости, при этом целесообразно катетеризировать мочевой пузырь. Периодическое болюсное введение маннитола может быть более эффективно, чем постоянная инфузия.

## Применение барбитуратов в лечении внутричерепной гипертензии

Лечебный наркоз высокими дозами барбитуратов может быть применен у пострадавших с тяжелой ЧМТ при стабильной гемодинамике и наличии внутричерепной гипертензии, устойчивой к применению максимально агрессивного консервативного и хирургического метода лечения. При проведении лечебного барбитурового наркоза целесообразно контролировать артериовенозную разницу по кислороду, поскольку существует опасность развития олигемической церебральной гипоксии.

Принятые дозы: начальная 10 мг/кг в час, далее следует вводить 3 дозы по 5 мкг/кг в час с последующим поддержанием достигнутой концентрации введением при помощи автоматического инфузора в дозе 1 мг/кг в час.

## Роль глюкокортикоидов в лечении тяжелой ЧМТ

Использование глюкокортикоидов не рекомендуется для снижения ВЧД и улучшения исходов у больных с тяжелой ЧМТ.

## Алгоритм лечения внутричерепной гипертензии

Общие компоненты интенсивной терапии, направленные на предупреждение и купирование внутричерепной гипертензии, включают приподнятое положение головы, устранение причин, нарушающих венозный отток из полости черепа, борьбу с гипертермией, устранение двигательного возбуждения, судорог с помощью седативных препаратов и/или миорелаксантов, поддержание адекватной оксигенации, устранение гиперкапнии, поддержание церебрального перфузионного давления (ЦПД) не ниже 70 мм рт.ст. В случае измерения ВЧД при помощи вен-трикулярного катетера наиболее простым методом снижения внутричерепного давления является выведение вентрикуляр-ного ликвора. Если при этом не удается нормализовать ВЧД, показана повторная КТ. Если КТ не выявила показаний для хирургического вмешательства и сохраняется внутричерепная гипертензия, показано применение умеренной гипервентиляции ($PaCO_2$ 30-35 мм рт.ст.), и при ее неэффективности болюс-ное повторное введение маннитола в дозе 0,25-1,0 г/кг, если осмолярность не превышает 320 мосм/л. Если проведенные мероприятия не привели к нормализации ВЧД, следует повторить КТ или МРТ. При исключении хирургической ситуации и сохраняющейся внутричерепной гипертензии используют более агрессивные методы - лечебный барбитуровый наркоз, глубокую гипервентиляцию, умеренную гипотермию под контролем насыщения кислородом в яремной вене и артериовенознозной разницы по кислороду.

Следует подчеркнуть, что нарастание агрессивности лечебных мероприятий всегда сопряжено с нарастанием риска возможных осложнений. При переходе к более агрессивному этапу борьбы с внутричерепной гипертензией контрольная КТ позволяет диагностировать возможное формирование отсроченных внутричерепных гематом, окклюзионную гидроцефалию и др., и при этом предпринять необходимое хирургическое вмешательство (рис. 20.1).

## Септические осложнения и питание пациентов с тяжелой ЧМТ

Для профилактики легочных нарушений принципиально важным является обеспечение проходимости трахеобронхиального дерева за счет выполнения интубации. При продолжении ИВЛ более 5 сут необходимо выполнение трахеостомии. Эффективным средством профилактики пневмоний является использование специальных трахеостомических трубок с возможностью надманжеточной санации.

Основой терапии пневмоний является рациональная антибактериальная терапия с обязательной ротацией антибиотиков с учетом типичной внутрибольничной флоры (по результатам микробиологического мониторинга конкретного отделения реанимации).

Питание пациентов следует начинать не позднее 72 ч после травмы, постепенно наращивая его объем, и к концу 1-й недели обеспечивать 100% калорической потребности исходя из оценки основного обмена у пациентов, находящихся под

действием мио-релаксантов, и 140% у остальных. Питание может осуществляться как энтерально, так и парентерально, при этом питательная смесь должна содержать не менее 15% белков в пересчете на калории.

Преимущественным является установка тонкокишечного зонда для предупреждения застоя в желудке и простоты ухода. Преимуществами энтерального питания перед парентеральным являются: меньший риск гипергликемии, развития инфекции и меньшая стоимость.

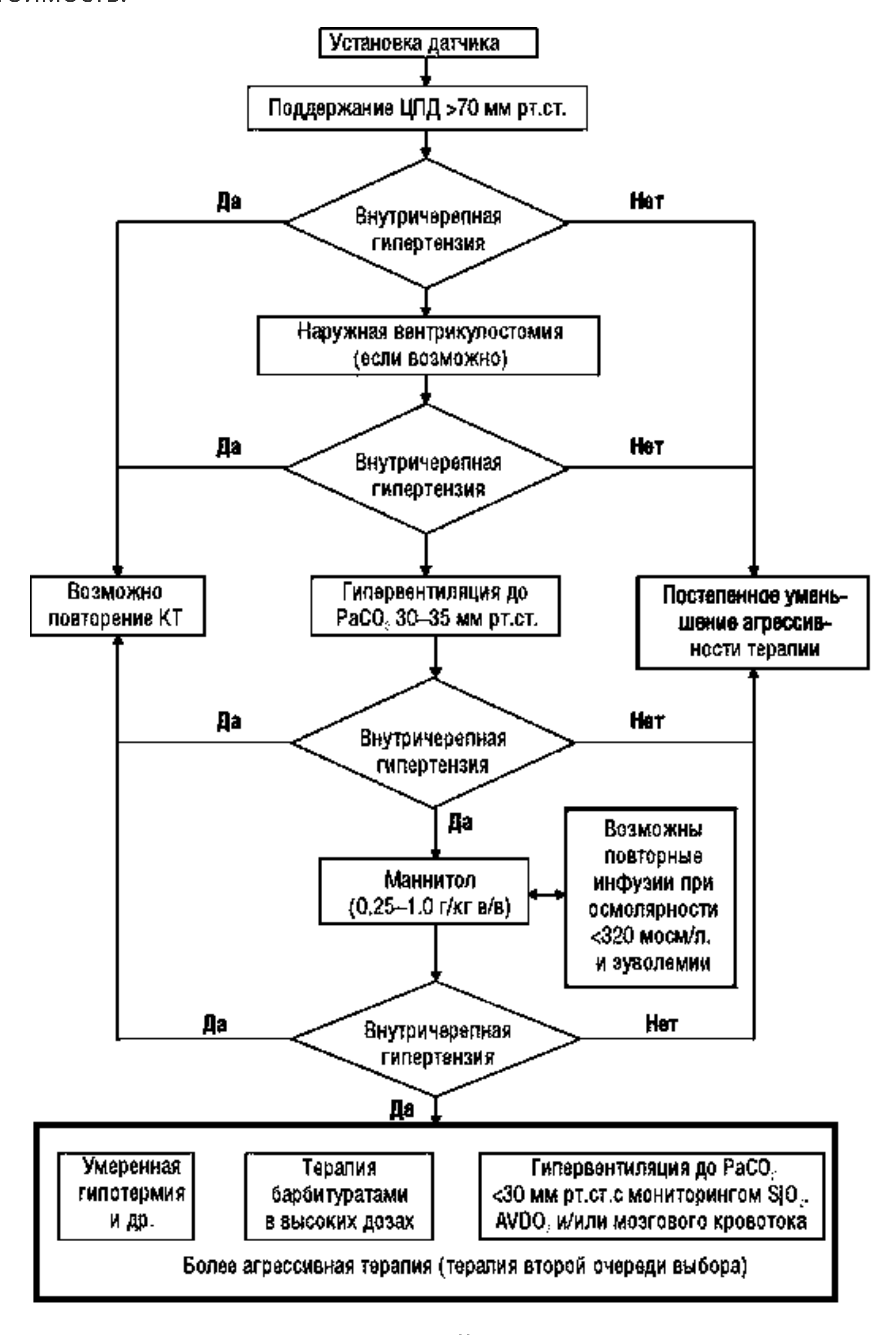



Рис. 20.1. Алгоритм лечения внутричерепной гипертензии

## Роль противосудорожной профилактической терапии

Различают раннюю (первые 7 сут) и позднюю (свыше 1 нед) посттравматическую эпилепсию.

В остром периоде ЧМТ рекомендуется назначать противосудорожные препараты (фенитоин и карбамазепин) пострадавшим с высоким риском развития ранних судорожных припадков. К факторам риска относятся: наличие корковых контузионных очагов, вдавленных переломов черепа, внутричерепных гематом, проникающая ЧМТ, развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы.

Вместе с тем на основании исследований I класса доказано, что профилактическое использование фентоина, карбамазепи-на, фенобарбитала или вальпроатов неэффективно для предупреждения поздней посттравматической эпилепсии.

Принципиальные положения:

• миорелаксанты не относят к противосудорожным препаратам. Они купируют только мышечный компонент судорог и применяются временно при необходимости синхронизации больного с аппаратом ИВЛ;

• судороги должны быть обязательно купированы, и чем раньше, тем лучше. Поэтому при неэффективности монотерапии необходимо использовать комбинацию антиконвульсантов;

• купирование судорог нужно начинать с препаратов для внутривенного введения. При отсутствии внутривенной формы препарата необходимо вводить его через желудочный зонд.

## Прогноз при ЧМТ

## Шкала комы Глазго

Со времени разработки в 1974 г. ШКГ является наиболее широко применяемым показателем тяжести ЧМТ. *Доказано, что с уменьшением баллов по ШКГ увеличивается вероятность неблагоприятных исходов.* При использовании ШКГ необходимо стандартизировать условия ее применения. Оценка должна проводиться после восстановления жизненно важных функций и не на фоне медикаментозной седации и релаксации. Ее должен использовать только обученный персонал. При невыполнении этих условий оценка состояния будет некорректна, а следовательно, прогностическое значение ШКГ ненадежно.

## Возраст

При анализе прогностической значимости возрастного фактора было показано, что он существенно влияет как на летальность, так и на инвалидизацию при ЧМТ. Несмотря на некоторые противоречия в литературе, установлено, что исходы у детей лучше, чем

у взрослых. *Более старший возраст является сильным и независимым фактором прогноза неблагоприятных исходов у пострадавших старше 60 лет.*

## Диаметр зрачков и фотореакции

Асимметрией зрачков следует считать различие в диаметре свыше 1 мм. Изменение диаметра зрачка менее чем на 1 мм в ответ на яркий свет следует расценивать как отсутствие фотореакции. Диаметр зрачка свыше 4 мм следует рассматривать как мидриаз. При оценке зрачков следует принимать во внимание наличие прямой травмы орбиты, асимметрию зрачков в покое и в ответ на свет, отсутствие фотореакции или мидриаз. Оценку следует проводить после восстановления адекватной вентиляции и гемодинамики. Ее должен осуществлять опытный персонал. *Высокодостоверным, прогностически значимым параметром является двустороннее отсутствие фотореакции.*

## Гипотензия

Доказано, что артериальная гипотензия (АД <90 мм рт.ст.), особенно в сочетании с гипоксией, является неблагоприятным фактором прогноза.

## Данные КТ

К прогностическим факторам относятся:

• наличие травматической патологии на первичных КТ, выполненных в течение первых 12 ч;

• сдавление базальных цистерн на уровне среднего мозга;

• травматические спонтанное субарахноидальное кровоизлияние (САК);

• кровь в цистернах основания,

• распространенность САК по конвексу;

• смещение срединных структур.

Оценка КТ должна быть осуществлена нейрорентгенологом или другим хорошо обученным персоналом.

Достоверно показана зависимость исходов от наличия травматических изменений на КТ. При КТ-«норме» исход в большей степени определяется экстракраниальной патологией. Отсутствие травматической патологии на КТ при поступлении не гарантирует отсутствие ее на более поздних КТ. Субарахноидальные кровоизлияния являются независимым показателем прогноза, так же как и степень его выраженности. Наличие внутричерепных объемов коррелирует с неблагоприятными исходами. Летальность выше при субдуральных гематомах, чем при эпиду-ральных. Объем гематомы коррелирует с исходами. Сдавление или отсутствие базальных цистерн на КТ

является высоким фактором риска внутричерепной гипертензии. Состояние базальных цистерн также коррелирует с исходами: при их сдавлении или отсутствии летальность увеличивается в 2-3 раза. Имеется тесная взаимосвязь состояния базальных цистерн с реакцией зрачков. Смещение срединных структур коррелирует с исходами. Так, смещение срединных структур свыше 5 мм у пострадавших старше 45 лет является высокодостоверным признаком неблагоприятного исхода. Наличие смещения служит индикатором повышенного внутричерепного давления.

## хирургическое лечение черепно-мозговой травмы

## Хирургическое лечение острых эпидуральных гематом

• Эпидуральная гематома более 30 $см^3$ требует оперативного вмешательства, независимо от степени угнетения сознания по ШКГ.

• Эпидуральная гематома объемом менее 30 $см^3$, толщиной менее 15 мм при смещении срединных структур менее 5 мм у больных с 8 баллами и более по ШКГ и отсутствием очаговой неврологической симптоматики может подлежать консервативному лечению (при тщательном неврологическом контроле в нейрохирургическом стационаре).

• В некоторых случаях при объеме гематомы более 30 $см^3$ возможно консервативное лечение, при условии компенсированного состояния пациента и отсутствии выраженной очаговой и общемозговой неврологической симптоматики.

## Сроки и методы операций

• Больным в коме (менее 9 баллов по ШКГ) с острой эпи-дуральной гематомой при наличии анизокории показано экстренное оперативное вмешательство.
• В отношении методов хирургического вмешательства нет единого мнения, однако считается, что краниотомия обеспечивает более полную эвакуацию гематомы.

## Хирургическое лечение острых субдуральных гематом

• При острой субдуральной гематоме толщиной >10 мм или смещении срединных структур >5 мм необходимо хирургическое удаление гематомы независимо от состояния больного по ШКГ.

• Всем больным в коме с острой субдуральной гематомой следует контролировать ВЧД.

• Хирургическое вмешательство показано также больным в коме с субдуральной гематомой толщиной меньше 10 мм и смещением срединных структур менее 5 мм, если наблюдается: нарастание угнетения сознания, (уменьшение количества баллов по ШКГ на 2 балла и более с момента получения травмы до поступления в клинику), асимметрия зрачков или отсутствие фотореакции и мидриаз, повышение ВЧД >20 мм рт.ст.

## Сроки и методы операции

• У больных с острой субдуральной гематомой при наличии показаний к операции хирургическое вмешательство должно быть выполнено в экстренном порядке.

• У больных в коме удаление острой субдуральной гематомы осуществляется путем краниотомии с сохранением или удалением костного лоскута и пластикой ТМО.

## Хирургическое лечение ушибов мозга

• При ушибах мозга, вызывающих прогрессивное ухудшение неврологического статуса, стойкую внутричерепную гипертензию, рефрактерную к консервативному лечению, или признаками масс-эффекта на КТ требуется оперативное лечение.

• Показания к нему устанавливаются также больным в коме с очагами ушибов в лобных и височных долях объемом более 20 $см^3$, если смещение срединных структур >5 мм и/или имеются признаки сдавления цистерн на КТ, а также если объем очага ушиба превышает 50 $см^3$.

## Сроки и методы операций

• Краниотомия по поводу удаления очагов размозжения, вызывающих угрожающий масс-эффект, имеет такие же экстренные показания, как и удаление внутричерепных гематом.

• Бифронтальная декомпрессивная краниоэктомия в первые 48 ч после травмы является методом выбора лечения больных с диффузным отеком мозга и внутричерепной гипертензией, рефрактерных к консервативному лечению.

Декомпрессивные операции

Декомпрессивные операции, включающие подвисочную декомпрессию, гемикраниоэктомию, могут быть показаны при стойкой внутричерепной гипертензии и диффузных паренхиматозных повреждениях у больных с клиническими и КТ-признаками тенториального вклинения.

## Консервативное лечение ушибов мозга

Больные с очагами ушибов головного мозга без признаков неврологического ухудшения, а также с управляемым ВЧД и незначительным масс-эффектом на КТ могут лечиться консервативно, при условии мониторного контроля и КТ в динамике.

## Показания к операциям на задней черепной ямке

• Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при повреждениях структур задней черепной ямки являются эпидуральные гематомы свыше 25 $см^3$, повреждения мозжечка латеральной локализации свыше 20 $см^3$, окклюзионная гидроцефалия, латеральная дислокация IV желудочка.

• Консервативное лечение больных с повреждениями структур задней черепной ямки можно проводить при эпиду-ральных гематомах объемом менее 10 см$^3$, латеральных повреждениях мозжечка менее 10 см$^3$, отсутствии смещения IV желудочка и стволовой симптоматики.

• Выжидательная тактика у больных с повреждениями структур задней черепной ямки возможна при эпидураль-ных гематомах объемом 10-20 см$^3$, повреждениях мозжечка 10-20 см$^3$, расположенных латерально в полушариях. В определении тактики лечения необходимо учитывать уровень сознания, состояние глазного дна, данные акустических стволовых вызванных потенциалов. Таким больным необходимы динамические КТ-исследования, учитывая риск возникновения отсроченных гематом, быстрого развития окклюзии ликворных путей и декомпенсации больного.

## ведение пациентов с огнестрельными черепно-мозговыми ранениями

## Диагностика

Рекомендовано всем пациентам с проникающей ЧМТ проводить КТ в стандартных аксиальных проекциях в костном и мягкотканном режимах. У пациентов с повреждением базальных структур или в области верхней части свода черепа целесообразно выполнять КТ в коронарной проекции. Обычная краниография может быть полезна в определении траектории ранящего снаряда, наличия больших инородных тел и воздуха в полости черепа.

Ангиография рекомендуется в тех ситуациях, когда предполагается повреждение магистральных сосудов. Фактором риска является прохождение раневого канала вблизи сильви-евой щели, супраклиноидной части сонной артерии, кавернозного синуса или крупных венозных коллекторов. Магнитно-резонансная томография не рекомендуется для рутинного применения в остром периоде огнестрельных ранений черепа и головного мозга, но может иметь существенное значение в оценке повреждений, вызванных деревянными или другими амагнитными предметами.

## Мониторинг внутричерепного давления

Ранний мониторинг ВЧД рекомендуется в тех ситуациях, когда трудно точно осуществить оценку неврологического статуса, а показания для удаления внутричерепного объема неясны или данные нейровизуализации (например, КТ) свидетельствуют о повышенном внутричерепном давлении. Поскольку отсутствуют данные о подходах к лечению внутричерепной гипертензии при проникающей ЧМТ, целесообразно руководствоваться рекомендациями, сформулированными для непроникающей ЧМТ.

## Хирургическое лечение

Небольшие входные пулевые раны при отсутствии нежизнеспособных мягких тканей и значительной внутричерепной патологии рекомендуется подвергать обычной обработке и ушиванию. При более значительных ранах с наличием нежизнеспособных тканей скальпа, кости или ТМО рекомендуется выполнять первичную хирургическую обработку с последующим тщательным ушиванием или пластикой оболочки для достижения герметичности. У пациентов с многооскольчатыми переломами черепа рекомендуется осуществлять хирургическую обработку, используя краниотомию или краниоэктомию.

При наличии значительного масс-эффекта рекомендуется удалять внутричерепные гематомы, некротизированное вещество мозга и легкодоступные костные фрагменты. При отсутствии значительного масс-эффекта хирургическая обработка мозговой раны не показана, поскольку исходы при такой тактике не хуже, чем у пострадавших, которым применялась более агрессивная хирургическая тактика. Рутинное хирургическое удаление инородных тел, локализующихся на отдалении от входного отверстия, а также повторные операции с целью удаления костных фрагментов или частей ранящих снарядов не рекомендуются.

При краниобазальных ранениях с вовлечением воздухоносных синусов их хирургическая обработка должна сочетаться с герметичным закрытием дефектов ТМО.

Время хирургического вмешательства, а также метод герметизации твердой мозговой оболочки диктуются конкретными клиническими ситуациями.

Следует отметить, что термин «значительный» применительно к масс-эффекту до конца четко не определен. Вместе с тем это понятие может предполагать, например, смещение срединных структур свыше 5 мм или компрессию базальных цистерн вследствие отека или гематомы.

## Сосудистые осложнения

КТ-ангиографию или обычную ангиографию следует использовать для диагностики травматических аневризм или артериовенозных фистул у пострадавших с проникающими ранениями в краниоорбитальной или птериональной области, особенно при наличии внутримозговых гематом. При травматических артериальных аневризмах и артериовенозных фистулах могут быть использованы как прямые, так и эндоваскулярные методы лечения.

## Ликворея

Известно, что в половине случаев огнестрельных ранений ликворея может наблюдаться как в области раневого канала, так и на отдалении, вследствие переломов черепа и повреждений ТМО в результате гидродинамического удара. Ликворея значительно повышает риск интракраниальной инфекции и

летального исхода. Эти обстоятельства свидетельствуют о необходимости хирургического закрытия ликворных фистул, если ликворея не прекращается самостоятельно или под влиянием консервативных методов. *Во время первичной хирургической обработки черепно-мозговых ран необходимо приложить все усилия для герметичного закрытия ТМО и предупреждения ликвореи.*

## Антибиотикопрофилактика

Факторами риска интракраниальной инфекции при проникающих ранениях являются ликворея, краниобазальное ранение с повреждением воздухоносных синусов, а также трансвентрику-лярный характер ранения. О роли интракраниальных костных фрагментов в развитии инфекции имеются противоречивые сведения. При наличии интракраниальных костных фрагментов более значимым фактором риска возникновения инфекции является наличие ликвореи. *При проникающей ЧМТ рекомендуется использовать с профилактической целью антибиотики широкого спектра действия, однако остается неясным, каковы должны быть длительность и оптимальный режим их применения в зависимости от характера и условий ранения.*

## Профилактика эпилепсии

Известно, что эпилепсия развивается у 30-50% пострадавших с проникающими ранениями черепа и головного мозга. У 4-10% из них она может возникнуть в течение 1-й недели после ранения (ранняя эпилепсия). Поздняя эпилепсия у 80% развивается в течение первых 2-х лет после ранения, а у остальных 20% в последующие годы. Для профилактики ранней эпилепсии в течение 1-й недели после ранения рекомендуется назначать такие противосудорожные препараты, как фенитоин, карбамазепин, вальпроаты или фенобарбитал. Профилактическое назначение антиконвульсантов в более поздние сроки не рекомендовано, поскольку их эффективность не доказана.

## ведение пациентов детского возраста <u>с тяжелой чмт</u>

## Интенсивная терапия тяжелой ЧМТ

Рекомендована с учетом тех же принципов, что и интенсивная терапия тяжелой ЧМТ у взрослых, описанная выше.

## Хирургическое лечение ЧМТ

• Показаниями для хирургического удаления внутричерепных гематом у детей старшего (13-15 лет) возраста являются: объем гематомы более 30 мл; смещение срединных структур мозга более 4 мм, сдавление базальных цистерн. Важные дополнительные клинические факторы, указывающие на необходимость срочного хирургического вмешательства, - нарастающее угнетение сознания, развитие дислокационной симптоматики и анизокории.

• Показанием для удаления травматических оболочечных гематом у детей 8-12 лет является объем гематом более 25 мл, у детей 4-7 лет - 20 мл, у детей 2-4 лет - 15 мл, при аналогичной динамике неврологического состояния.

• Решение о выполнении костно-пластической или широкой декомпрессивной трепанации черепа принимается индивидуально во время операции в зависимости от степени пролабирования мозга в костный дефект вследствие отека и набухания мозга.

• У детей в ясном сознании или при умеренном оглушении (13-15 баллов по ШКГ) при объеме гематом более 25 мл решение о хирургическом лечении должно быть принято в зависимости от динамики неврологической симптоматики и данных повторного КТ-исследования.

• Наиболее оптимальные сроки операции при внутричерепной гематоме, сопровождающихся угнетением сознания и наличием дислокационной симптоматики и анизокории, являются первые 6 ч после травмы. При операциях по удалению внутричерепной гематомы в более поздние сроки, при условии нарастания дислокационных симптомов, качество жизни детей достоверно ниже.

## **<u>лечение легкой черепно-мозговой травмы</u>**

Легкая черепно-мозговая травма доминирует в структуре черепно-мозгового травматизма - на ее долю приходится до 95% всех повреждений головного мозга.

## Определения

Легкая травма головного мозга является следствием тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы, обусловливающим кратковременную потерю сознания и амнезию, а к моменту поступления в стационар уровень сознания соответствует 13-15 баллам по шкале комы Глазго. Если потеря сознания составляет максимально 30 мин и посттравматическая амнезия длится менее 60 мин, исход, как правило, хороший, особенно при отсутствии факторов риска.

Выделяют следующие категории пострадавших, получивших травму головы и поступивших в стационар с 13-15 баллами ШКГ.

0. ШКГ = 15, не было потери сознания, нет посттравматической амнезии, нет факторов риска.

1. ШКГ = 15, выключение сознания <30 мин, посттравматическая амнезия <1 ч, нет факторов риска.

2. ШКГ = 15, факторы риска присутствуют.

3. ШКГ = 13-14, выключение сознания <30 мин, посттравматическая амнезия <1 ч с присутствием или отсутствием факторов риска.

Категорию 0 относят к травме головы без повреждения головного мозга.

Категории 1, 2, 3 относят к легкой травме головного мозга.

Легкая травма может вызвать различные внутричерепные нарушения, которые могут потребовать нейрохирургического вмешательства. *КТ является «золотым стандартом» в диагностике ЧМТ и безопасным методом для пострадавших.* По данным КТ легкая травма головного мозга может порой сопровождаться оболочечными гематомами, субарахноидальным кровоизлиянием, повреждениями вещества мозга, а также переломами свода и основания черепа. Частота их встречаемости варьирует между 3-13% у пострадавших с 15 баллами по ШКГ до 25-37,5% у пострадавших с 13 баллами по ШКГ.

## Нейрохирургические вмешательства

### Экстрацеребральные гематомы

Частота экстрацеребральных гематом при легкой травме головного мозга низкая, от 0,006% (при 15 баллах по ШКГ и отсутствии признаков нарушения сознания в анамнезе) до 12,7% (у пострадавших, поступающих в стационар с 13 баллами по ШКГ).

Прогноз после удаления оболочечных гематом при легкой травме головного мозга (если операция была проведена своевременно) обычно хороший.

### Факторы риска

Выделены следующие риск-факторы для развития интра-краниальной патологии после легкой травмы головного мозга:

1) неясный анамнез случившегося; 2) продолжительная посттравматическая амнезия; 3) ретроградная амнезия длительностью свыше 30 мин; 4) травма головы и шеи, клинические признаки перелома черепа (перелом основания черепа или вдавленный перелом свода); 5) сильная головная боль; 6) рвота; 7) фокальный неврологический дефицит; 8) судороги; 9) возраст менее 2 лет; 10) возраст больше 60 лет; 11) нарушения коагуляции; 12) высокая энергия повреждающего фактора; 13) интоксикация алкоголем, наркотиками, лекарствами.

С их учетом сформулированы следующие рекомендации.

Первичный выбор начального лечения пострадавших с легкой травмой головного мозга требует идентификации пострадавших с риском интракраниальных нарушений, особенно тех, которые могут нуждаться в нейрохирургическом вмешательстве. Выбор схемы клинического решения, основывающийся на присутствии или отсутствии факторов риска, может облегчить этот процесс.

### Исследования

Краниография недостаточно информативна в диагностике легкой травмы головного мозга. Пострадавшим, у которых КТ не обнаружила отклонений, рекомендуется

выполнить МРТ особенно в тех случаях, когда долго сохраняется какая-либо симптоматика. Биохимические маркёры при легкой травме головного мозга в настоящее время представляют больше исследовательский, чем практический интерес.

## Первичное лечение пострадавших

Каждый пострадавший с травматическим повреждением головного мозга требует тщательного неврологического и хирургического осмотра. Выяснения обстоятельств травмы, особенно от свидетелей происшествия или персонала, оказавшего первую помощь вне госпиталя, важны для установления длительности потери сознания и амнезии.

У пострадавших (категория 0) в КТ нет необходимости. Категории 1 пострадавших с легкой травмой головного мозга КТ рекомендуется, пострадавшим с легкой травмой головного мозга категорий 2 и 3 КТ является обязательным. Если КТ не выявляет патологии, пострадавших категории 1 можно не госпитализировать. Повторные КТ-исследования выполняются, если первоначальная КТ выявила отклонения либо у пострадавшего имеются те или иные факторы риска.

## Клиническое наблюдение

Пострадавших с легкой травмой головы категорий 2 и 3 необходимо госпитализировать. Внимание должно быть уделено диагностике интракраниальных повреждений, уточнению длительности посттравматической амнезии (последнее важней для исхода, чем баллы по ШКГ при поступлении).

Повторное неврологическое исследование должно быть проведено с частотой, определяемой клиническим состоянием пострадавшего и наличием изменений на КТ. В течение первых 24 ч после травмы рекомендуется повторять неврологическое обследование до стабилизации состояния. При наличии неврологической симптоматики, которая может быть обусловлена интракраниальными причинами, КТ целесообразно повторить.

## Судорожные приступы

Риск их развития при легкой травме головного мозга невелик. Поэтому обычно противоэпилептические препараты профилактически не назначаются.

## Переломы основания черепа

Наличие признаков перелома основания черепа повышает риск развития менингита, однако мнения о профилактическом назначении антибиотиков противоречивы. Поэтому целесообразность введения антибиотиков для предупреждения менингита у пострадавших с клиническими признаками перелома основания черепа и ликвореей подлежит дальнейшему изучению.

## Больные, принимающие антикоагулянты

У каждого пострадавшего с травмой головы, особенно старше 60 лет, обязательно надо уточнять, не находится ли он на антикоагулянтной терапии. Их следует стационировать для неврологического наблюдения. Если КТ обнаруживает интра-краниальную гематому, МНО должно быть откорректировано немедленно.

## Постельный режим

Рекомендации в отношении необходимости или длительности постельного режима при легкой травме головного мозга не выработаны.

# Глава 21. Эпилепсия и эпилептические приступы

Эпилепсия - состояние, характеризующееся повторными (два или более) эпилептическими приступами, не спровоцированными какими-либо немедленно определяемыми причинами. Эпилептический приступ - клиническое проявление аномального и избыточного разряда нейронов мозга. Клиническая картина представлена внезапными и транзиторными патологическими феноменами (изменения сознания, двигательные, чувствительные, вегетативные, психические симптомы, отмеченные больным или наблюдателем).

Важно подчеркнуть, что несколько «спровоцированных» или обусловленных какими-либо отчетливыми причинами эпилептических приступов (например, в острый период ЧМТ или у больных с опухолью головного мозга) не позволяют поставить больному диагноз эпилепсии.

## эпидемиология

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Заболеваемость составляет 50-70 случаев на 100 000 населения в год, распространенность - 5-10 на 1000 населения. Заболеваемость наиболее высока у детей и людей пожилого возраста. Один приступ или более в течение жизни переносят приблизительно 5% населения.

В настоящее время в Москве распространенность эпилепсии составляет 2,34%, она несколько выше среди мужчин (3%), чем среди женщин (1,64%). Средняя заболеваемость составляет 11,78 человека на 100 000 населения в год (у мужчин - 13,66 на 100 000, у женщин - 8,47). Средняя длительность заболевания у выявленных больных составляет 13,78-10,98 года, при этом 53,07% больных страдали эпилепсией более 10 лет.

Согласно результатам популяционных исследований, проведенных в индустриально развитых странах, заболеваемость эпилепсией в разных возрастных группах составлет от 28,1 до 53,1 на 100 000 населения. В развивающихся странах распространенность эпилепсии варьирует от 3,6 на 1000 человек в Бомбее до 40 на 1000 в сельских районах Нигерии. В разных странах мира отмечают существенные отличия в качестве оказания медицинской помощи больным эпилепсией. Именно поэтому Комиссия по европейским делам Международной противоэпилептической лиги (ILAE) сформулировала единые требования к уровню оказания медицинской помощи для всех европейских стран. По данным ВОЗ, отсутствие должной эпидемиологической информации во многих странах обусловливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 000 000 больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения.

## профилактика

• Сведение к минимуму риска перинатальной патологии путем грамотного ведения беременных, квалифицированного ведения родов и послеродового периода.

• Адекватное и своевременное выявление и лечение нейро-инфекций, нейротравм и их осложнений.

• Адекватное и своевременное выявление и лечение опухолей головного мозга.

## классификация

В 1981 г. Комиссия по терминологии и классификации Международной противоэпилептической лиги приняла международную классификацию эпилептических приступов, согласно которой выделяют парциальные (фокальные, локальные) и генерализованные приступы.

I. Парциальные приступы подразделяют на простые, сложные (происходящие с нарушением сознания) и вторично генерализованные.

• Простые (не сопровождающиеся потерей сознания) парциальные приступы:

= с моторными признаками;

= с соматосенсорными (ощущение онемения, прохождения «тока» в контралатеральных очагу конечностях или половине лица) или специфическими сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например звуки, вспышки света или молнии);

= с вегетативными симптомами или признаками (своеобразные ощущения в эпигастрии, бледность, потение, покраснение кожи, пилоэрекция, мидриаз);

= с психическими симптомами.

• Сложные парциальные приступы сопровождаются изменением сознания: начало может быть с простого парциального приступа с последующим нарушением сознания или с нарушением сознания в приступе (височные псевдоабсан-сы и автоматизмы).

II. При первично генерализованных приступах в патологический процесс изначально вовлекаются оба полушария головного мозга. Выделяют следующие типы генерализованных приступов:

• абсансы и атипичные абсансы;

• миоклонические;

• клонические;
• тонические;

• тонико-клонические;

• атонические.

III. Неклассифицированные эпилептические приступы (приступы, которые нельзя включить ни в одну из вышеописанных групп из-за отсутствия необходимой информации, а также некоторые неонатальные приступы, например ритмические движения глаз, жевательные, плевательные движения).

IV. Повторные эпилептические приступы (случайные, циклические, провоцируемые).

V. Длительные приступы (эпилептический статус).

**Международная классификация эпилепсий, эпилептических синдромов,** принятая в 1989 г. Международной противоэпилептической лигой, основана на двух принципах. Первый состоит в определении, является эпилепсия фокальной или генерализованной. Согласно второму принципу выделяют идиопатическую, симптоматическую или криптогенную эпилепсию.

1. Локализационно обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) эпилепсии:

• идиопатические;

• симптоматические (эпилепсия лобной, височной, теменной, затылочной доли);

• криптогенные.

2. Генерализованные эпилепсии:

• идиопатические (в том числе детская и ювенильная абсанс-ная эпилепсия);

• симптоматические;

• криптогенные.

3. Недетерминированные эпилепсии.

4. Особые синдромы (например, фебрильные судороги, судороги при острых метаболических нарушениях и др.).

В 2001 г. Международная комиссия по классификации и терминологии выпустила новую классификацию эпилептических приступов и эпилептических синдромов. Она пока не получила окончательного утверждения, но рекомендована в настоящее время для использования в клинической практике. Классификация основана на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии. Диагностируют фокальные приступы и фокальные эпилептические синдромы в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и методы нейровизуализации подтверждают локальную природу эпилептических приступов. При фокальных пароксизмах создана концепция коркового «эпилептогенного очага», играющего роль «водителя ритма». Гиперсинхронный разряд из эпилептогенного очага вовлекает большое количество нейронов серого вещества и распространяется на определенные участки головного

мозга. При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ. Патогенез генерализованных форм эпилепсии до настоящего времени недостаточно ясен. Выдвинута кортико-таламокортикальная гипотеза возникновения первичной генерализации. При эпилептических энцефалопатиях прогрессирующее нарушение когнитивных функций обусловлено постоянной продолженной диффузной эпилептиформной активностью, нарушающей нейрональные связи развивающегося мозга. Согласно классификации, пароксизмальные эпизоды диагностируются как эпилептические, если доказано их корковое происхождение вследствие возникновения гиперсинхронных нейрональных разрядов. Диагноз эпилепсии устанавливают лишь в том случае, если эпилептические приступы повторяются и заболевание удовлетворяет определению, приведенному выше.
В последней классификации введены существенные новшества, прежде всего терминологического плана. Термин «парциальные приступы и парциальные эпилепсии» заменен на «фокальные приступы и фокальные эпилепсии». Проведена замена дефиниции «криптогенные формы» на «вероятно симптоматические формы». В определении синдромов рекомендована замена слова «судороги» на «приступы». Понятие «приступы» значительно шире «судорог», и далеко не все приступы проявляются именно судорогами. Упразднено подразделение фокальных приступов на простые и сложные в зависимости от уровня нарушения сознания. Это связано с тем, что в большинстве случаев врачу не удается детально протестировать сознание пациента во время приступа, в связи с чем оценка уровня сознания всегда ориентировочна.

В докладе комиссии по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги (2001) предложена следующая классификация эпилептических приступов.

I. Самокупирующиеся приступы:

• тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы);

• клонические (с легким тоническим компонентом или без него);

• типичные абсансы;

• атипичные абсансы;

• миоклонические абсансы;

• тонические;

• эпилептические спазмы;

• эпилептический миоклонус;

• миоклонус век (с абсансами или без них);

• миоклонически-астатические (миотонические);

• негативный миоклонус;

• атонические;

• рефлекторные генерализованные.

II. Фокальные:

• фокальные сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной или теменной доли, или со сложными симптомами, связанными с раздражением височно-теменно-затылочной коры);
• фокальные моторные - клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные;

• геластические;

• гемиклонические;

• вторично-генерализованные;

• рефлекторные фокальные.

III. Продолжающиеся приступы:

• генерализованный эпилептический статус:

= статус генерализованных тонико-клонических приступов;

= статус клонических приступов;

= статус тонических приступов;

= статус миоклонических приступов;

• фокальный эпилептический статус:

= кожевниковская эпилепсия;

= продолженная аура;

= статус лимбических приступов (психомоторный статус);

= гемиконвульсивный статус с гемипарезом.

IV. Провоцирующие факторы при рефлекторных приступах:

• зрительные стимулы - мелькающий свет (желательно указать цвет);

• мыслительный процесс;

• музыка;

• еда;

• выполнение движений;

• соматосенсорные стимулы;

• проприоцептивные стимулы;

• чтение;

• горячая вода;

• резкий звук (стартл-приступы).

## Классификация эпилептических синдромов

I. Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства:

• доброкачественные младенческие приступы (несемейные);

• доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками (роландическая);

• доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом (тип Панайотопулоса);

• доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом (тип Гасто).

II. Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии:

• доброкачественные семейные приступы новорожденных;

• доброкачественные семейные приступы младенчества;

• аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия;
• семейная височная эпилепсия;

• семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом.

III. Симптоматические (или вероятно симптоматические) фокальные эпилепсии:

• лимбические эпилепсии (синонимы - палеокортикальная, амигдалогиппокампальная):

= мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом;

= мезиальная височная эпилепсия, обусловленная специфической этиологией;

= другие формы определенной локализации и этиологии;

• неокортикальные эпилепсии (синоним - латеральная): = синдром Расмуссена;

= гемиконвульсивно-гемиплегический синдром;

= мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества;

= другие формы определенной локализации и этиологии.

IV. Идиопатические генерализованные эпилепсии:

• доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества;

• эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами;

• детская абсанс-эпилепсия;

• эпилепсия с миоклоническими абсансами;

• идиопатические генерализованные эпилепсии с вариабельным фенотипом:

= юношеская абсанс-эпилепсия;

= юношеская миоклоническая эпилепсия;

= эпилепсия с изолированными генерализованными тони-ко-клоническими приступами;

• генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс.

V. Рефлекторные эпилепсии:

• идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия;

• другие формы эпилепсии с приступами, возникающими вследствие зрительной стимуляции;

• первичная эпилепсия чтения;

• стартл-эпилепсия.

VI. Эпилептические энцефалопатии (при которых эпилептиформная активность на ЭЭГ может приводить к прогрессированию неврологических нарушений):

• ранняя миоклоническая энцефалопатия;

• синдром Отахара;

• синдром Веста;

• синдром Драве;

• миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях;
• синдром Леннокса-Гасто;

• синдром Ландау-Клеффнера;

• эпилепсия с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна.

VII. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии:

• специфические заболевания (типа болезней Лафоры, Унферрихта-Лундборга, нейронального цероидного липо-фусциноза и др.).

VIII. Приступы, для обозначения которых дефиниция «эпилепсия» не обязательна:

• доброкачественные новорожденных;

• фебрильные;

• рефлекторные;

• связанные с отменой алкоголя;

• вызванные лекарственными препаратами или другими химическими агентами;

• возникающие сразу после черепно-мозговой травмы или в раннем ее периоде;

• единичные или серии;

• редко повторяющиеся (олигоэпилепсия).

## диагностика

Диагностику эпилепсии и эпилептического синдрома в соответствии с классификацией следует проводить на основании анамнеза и физикального обследования, данных ЭЭГ, включая видео-ЭЭГ мониторинг при необходимости, с учетом данных нейровизуализации (КТ, МРТ).

При обследовании пациента с подозрением на эпилептический характер приступов необходимо следующее.

• Определить наличие или отсутствие эпилептических приступов по данным анамнеза, клинического осмотра и результатам лабораторных и инструментальных методов исследования. Дифференцировать эпилептические и другие (например, психогенные) приступы.

• Уточнить, есть ли у больного эпилепсия (не менее двух непровоцированных приступов), и если есть, то какова ее этиология.

• Определить, каковы тип эпилептических приступов и форма эпилепсии у больного.

• Дать рекомендации по режиму, оценить необходимость медикаментозной терапии, уточнить ее характер, оценить прогноз течения заболевания и вероятность хирургического лечения.

Диагноз эпилепсии - прежде всего клинический, который устанавливает невролог или другой специалист, занимающийся эпилепсией. При отсутствии клинических признаков эпилепсии этот диагноз нельзя ставить даже при выявлении эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

## клиническая характеристика

## Эпилептические приступы

В клинической картине эпилепсии выделяют период приступа (иктальный), постприступный (постиктальный) и межприступный (интериктальный) период.

В межприступном периоде неврологическая симптоматика может отсутствовать или определяется обусловливающим эпилепсию заболеванием (последствия ЧМТ, инсульта и т.д.). При клиническом обследовании больных особое внимание должно быть обращено на тщательный сбор анамнеза с описанием деталей приступа, проведенной терапии, ее эффективности и побочных явлений, выявление неврологических и психических нарушений, а также повреждений, обусловленных приступами. Следует обратить внимание на повторяемость приступов, наличие различных их типов, хронобиологические особенности (приуроченность к определенному времени суток, фазе менструального цикла и т.д.), наличие ауры, первые объективные признаки развития приступа, последовательность и вариабельность симптомов, изменение сознания во время приступа, состояние пациента после приступа.

Сложные парциальные приступы часто начинаются с ауры. В зависимости от раздражения области мозга, с которой начинается эпилептический разряд, выделяют несколько основных видов ауры - вегетативную, моторную, психическую, речевую и сенсорную. Наиболее частые симптомы: тошнота и/или дискомфорт в области желудка, слабость и/или головокружение, головная боль, преходящие нарушения речи (афазия), чувство онемения губ, языка, рук, ощущение сдавления в области горла, боли в груди или нарушения дыхания по типу нехватки воздуха, неприятные ощущения во рту, состояние сонливости, необычное восприятие всего окружающего, чувства, которые трудно описать, ощущение «никогда не виденного» и «уже виденного», слуховые пароксизмы (звон, шум в ушах), обонятельные пароксизмы, ощущение «жара», «комка» в горле и др. Наличие у больного ауры часто позволяет уточнить расположение эпилептогенного очага. Сложные парциальные приступы часто сопровождаются автоматизированными движениями, которые кажутся недостаточно целенаправленными и неадекватными, контакт с больным при этом невозможен или затруднен.
В ряде случаев при парциальных приступах, простых или сложных, патологическая биоэлектрическая активность, изначально фокальная, распространяется по всему мозгу, при этом развивается вторично генерализованный приступ.

Вторично генерализованный приступ может начинаться внезапно. В то же время у многих больных приступ начинается с появлением ауры, которая у одного и того же больного часто имеет стереотипный характер. По прошествии ауры, которая длится несколько секунд, больной теряет сознание и падает. Падение сопровождается

своеобразным громким криком, обусловленным спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц грудной клетки. Сразу же появляются судороги, вначале тонические - туловище и конечности вытягиваются в состоянии напряжения, голова запрокидывается и иногда поворачивается в сторону, контралатеральную очагу, дыхание задерживается, вены на шее набухают, лицо становится мертвенно-бледным с постепенно нарастающим цианозом, челюсти судорожно сжаты. Тоническая фаза приступа продолжается 15-20 с. Затем появляются клонические судороги в виде сокращений мышц конечностей, шеи, туловища. Во время клонической фазы приступа длительностью до 2-3 мин дыхание нередко бывает хриплым, шумным. Изо рта выделяется пена, часто окрашенная кровью вследствие прикусывания языка или щеки. Частота клонических судорог постепенно уменьшается, и по окончании их наступает общее мышечное расслабление. В этот период больной не реагирует даже на самые сильные раздражители, зрачки расширены, реакция их на свет отсутствует, сухожильные и защитные рефлексы не вызываются, нередко происходит непроизвольное мочеиспускание.

При первично генерализованных приступах в патологический процесс изначально вовлекаются оба полушария большого мозга. Наиболее частые типы генерализованных приступов - тонико-клонические и абсансы. Последние характеризуются внезапным и очень кратковременным прекращением деятельности (игры, разговора), замиранием, отсутствием реакции на оклик и наблюдаются преимущественно у детей. Ребенок не падает и через несколько секунд (не более 10) продолжает прерванную деятельность. Больной не осознает и не помнит о припадке. Частота абсансов порой достигает нескольких десятков в день.
Клинические проявления при эпилепсиях крайне разнообразны. В связи с высокой частотой парциальных эпилепсий у взрослых остановимся на характеристике приступов в зависимости от локализации эпилептического очага (височная, теменная, затылочная доли и др.).

## Эпилептические приступы при поражении височной доли

Наиболее частые причины возникновения приступов - склероз аммонова рога, доброкачественные врожденные опухоли височной доли, фокальные кортикальные дисплазии, последствия перинатальных энцефалопатий.

Эпилептические синдромы, связанные с поражением височной доли, проявляются простыми и сложными парциальными, а также вторично генерализованными приступами или их комбинацией (50% больных). В 75% случаев при височной эпилепсии приступы начинаются с ауры. Для височной эпилепсии характерно замедленное развертывание судорог, преобладание тонической фазы с большим участием верхней половины тела, в частности лицевой мускулатуры, часто с преобладанием с одной стороны. Обычны послеприступные изменения сознания и

амнезия с постепенным восстановлением сознания и памяти. Учитывая анатомическое расположение эпилептогенного очага, выделяют две клинические формы приступов у больных височной эпилепсией.

• Амигдало-гиппокампальные (медиобазальные лимбиче-ские или ринэнцефалические) приступы. Наиболее характерные проявления амигдало-гиппокампальных приступов - нечеткие, «странные» ощущения поднимающегося вверх из эпигастральной области чувства дискомфорта или тошноты, вегетативные реакции и другие симптомы, включая урчание, отрыжку, бледность, приливы, покраснение лица, задержку дыхания, расширение зрачков, психические симптомы, такие как страхи, паника, *deja vu, jamais vu,* обонятельные и вкусовые галлюцинации и иллюзии. Для лате-рализации процесса имеют значение речевые нарушения. В 30-60% случаев заболеванию предшествуют сложные фебрильные приступы. Для амигдало-гиппокампальной височной эпилепсии характерны сложные парциальные приступы с изолированным нарушением сознания: выключение сознания с застыванием и внезапным прерыванием двигательной и психической активности.
• Латеральные (неокортикальные) височные приступы наблюдают гораздо реже амигдало-гиппокампальных. Приступы могут проявляться (и/или начинаться с них) звуковыми галлюцинациями или иллюзиями, зрительными обманами, сложными яркими панорамными образами, часто с элементами воспоминания прошедших событий (экмнестические галлюцинации), слуховыми галлюцинациями, пароксизмальным возникновением ощущения шума, музыки, голосов, приступами несистемного головокружения, часто в сочетании с вегетативными проявлениями в виде бледности кожи, гипергидроза, тахикардии, а также расстройствами речи (пароксизмальная сенсорная афазия) в случае эпилептогенного фокуса в доминантном по речи полушарии. «Височные синкопы» - приступы с выключением сознания, обмяканием и медленным падением без судорог. Вкусовые галлюцинации могут свидетельствовать о распространении возбуждения на париетальную и/или роландическую зону, обонятельные галлюцинации - о включении в приступ орбитальной фронтальной коры.

У многих пациентов клиническое разграничение амигдало-гиппокампальной и неокортикальной эпилепсии затруднено из-за широкой иррадиации возбуждения и сложности выявления эпилептогенного очага. Некоторые авторы считают, что эпигастральная аура характерна и для палео-, и для неокортикальной височной эпилепсии.

Учитывая то, что многие больные височной эпилепсией являются резистентными к терапии и может возникнуть вопрос о хирургическом лечении, высокую значимость приобретают признаки, которые могут свидетельствовать о латерализации очага. Так, в приступах с началом в височной доле имеется раннее ипсилатеральное отклонение головы и глаз, сопровождаемое последующим контралатеральным - в начале

вторичной генерализации. Возможно, что ранний ипсилатеральный поворот головы является «негативным» компонентом. Отмечается ассоциация ипсилатеральных автоматизмов с контралатеральной постуральной дистонией. Другим важным инструментом, помогающим в латерализации очага, является речь. Например, 90% больных с речевыми автоматизмами имеют эпилепто-генный фокус в недоминантной височной доле. Однако здесь тоже существуют некоторые трудности, даже когда установлено доминантное полушарие. Отсутствие речи может быть результатом и нарушения сознания, и наличия у пациента галлюцинаций, и проблем с памятью.

## Эпилептические приступы при поражении лобной доли

При локализации очага в лобной доле существует ряд клинических особенностей приступов: они нередко возникают во время сна, имеют тенденцию к серийности. Для них характерны быстрая вторичная генерализация (более частая, чем при височной эпилепсии), выраженные двигательные проявления, которые являются тоническими или постуральными, сложные автоматизмы с жестикуляцией, которые обычно бывают в начале развития приступа, частое падение больного. Иногда парциальные приступы, характерные для лобной эпилепсии, диагностируются как психогенные.

Выделяют следующие клинические варианты приступов при эпилепсии лобной доли.

• Приступы дополнительной моторной зоны могут быть простыми и сложными парциальными, включать постуральные феномены (феномен Магнуса-Клейна), центральные тонические моторные признаки, вокализацию или внезапную остановку речи при расположении очага

в доминантном полушарии, часто возникает вторичная генерализация.

• Приступы цингулярные - сложные парциальные приступы, проявляющиеся различными автоматизмами мимики и жестов, эмоционально-аффективные по типу панических атак, вегетативно-висцеральные с выраженным вегетативным компонентом, может возникать вторичная генерализация.

• Приступы полюса лобной доли - простые и сложные парциальные приступы, проявляются адверсией глаз и головы в контралатеральную очагу сторону, короткими автоматизмами без ауры с очень быстрой вторичной генерализацией.

• Приступы орбито-фронтальные - сложные парциальные приступы, проявляющиеся автоматизмами мимики и жестов (часто непроизвольный смех), обонятельными галлюцинациями и иллюзиями, вегетативно-висцеральным компонентом, часто бывает вторичная генерализация.

• Приступы дорсолатеральные - простые и сложные парциальные приступы, проявляющиеся адверсией головы и глаз с преимущественно тоническим компонентом, афатические (в случае расположения очага в доминантном полушарии).

• Приступы моторной коры - простые моторные парциальные приступы, часто возникает вторичная генерализация.

• Кожевниковский синдром - простые парциальные приступы, миоклонии.

## Эпилептические приступы при поражении теменной доли

При локализации очага в теменной доле чаще развиваются простые парциальные приступы, состоящие из положительных и отрицательных соматосенсорных признаков и симптомов. Для перироландической области характерны ощущения «опускания внутри живота» или тошноты, изредка это ощущается как боль (или как поверхностное жжение - дизестезия, или неопределенное, но сильное, эпизодически возникающее болезненное ощущение). Отрицательные соматосенсорные признаки включают гипестезию, ощущение, «как будто часть тела отсутствует», потерю восприятия части или половины тела (асоматогнозия, особенно частая при вовлечении недоминантного полушария). Могут присоединяться головокружение, дезориентация в месте (поражение нижней части теменной доли), и/или рецептивные либо кондуктивные речевые нарушения (предположительно причастность доминирующей теменной доли), и/или вращательные или постуральные движения; и/или визуальные признаки, характерные уже для височно-теменно-затылочного перехода.

## Эпилептические приступы при поражении затылочной доли

Приступы, характерные для поражения затылочной доли, обычно (но не всегда) простые парциальные, включающие визуальные проявления. Визуальные проявления состоят из мимолетных визуальных феноменов, которые могут быть или отрицательными (скотома, гемианопсия, амавроз), или положительными (искры или вспышки, фотопсии) - визуальное поле контралатерально к пораженной затылочной коре. Могут быть визуальные иллюзии или галлюцинации, более характерные для изменений в области височно-теменно-затылочного перехода. Моторные признаки включают клонические и/или тонические контралатеральные (иногда ипсилатераль-ные) повороты глаз и головы, или только глаз (окулокло-нические отклонения), или принудительное закрытие век. Невизуальные сенсорные признаки включают ощущения «колебания глаз» или головную боль, включая мигрень.

## Эпилептические приступы при локализации очага в других областях

• Приступы, исходящие из перироландической области, могут исходить или из прецентральной (лобной), или из постцентральной (теменной) извилины. Эти простые парциальные приступы с моторными и/или сенсорными признаками вовлекают части тела пропорционально их проекции на прецентральной и постцентральной извилине. Таким образом, вовлечение лица, языка, руки и ноги происходит наиболее часто. Признаки и симптомы, которые иногда распространяются по типу «джексоновского марша», включают тонические или клонические движения, покалывание, чувство

прохождения электрического тока, желание переместить часть тела, ощущение перемещаемой части тела и/или потери мышечного тонуса. Вовлечение расположенной ниже области может быть связано с задержкой речи, вокализацией или дисфазией, движениями лица на контралатеральной стороне, глотанием, ощущением «ползания по языку». Движения и сенсорные проявления в контралатеральных верхних конечностях происходят при вовлечении середины и верхней части периролландиче-ской области. Паралич Тодда (послеприпадочный парез) и вторичная генерализация происходят часто при приступах периролландического происхождения.

• Приступы, начинающиеся в оперкулярной области, могут исходить из лобного, париетального или височного отделов этой области. Для локализации эпилептогенной зоны в данной области характерны жевательные движения, слюнотечение, глотание, эпигастральные ощущения со страхом и/или вегетативными проявлениями. Довольно часто бывают простые парциальные приступы, особенно с клоническими движениями в лице.

• Приступы, являющиеся результатом раздражения области височно-теменно-затылочного перехода, обычно происходят при возбуждении коры более чем одной доли. Простые парциальные приступы часто состоят из визуальных иллюзий или сформированных галлюцинаций. Визуальные иллюзии включают ощущения изменения размеров (макро-или микропсия), расстояния до предметов, искажение объектов или ощущение внезапного изменения формы предметов (метаморфопсия более обычна при вовлечении недоминантного полушария). Сформированные визуальные галлюцинации могут включать сложные визуальные ощущения, например красочные сцены (в некоторых случаях сцена искажена или видится меньшей, или в редких случаях больной видит собственное изображение - аутоскопия). Если в процесс вовлекаются несколько областей мозга, то галлюцинации могут включать слуховые и иногда обонятельные или вкусовые признаки. Головокружение также может возникать при локализации эпилептогенной зоны в этой области. Речевые нарушения предполагают вовлечение доминантного полушария. Часто развиваются сложные парциальные приступы, возможно, из-за распространения возбуждения к медиальным отделам височной доли.

## Эпилептический статус

Эпилептический статус определяют как «любой приступ, длящийся не менее 30 мин, или интермиттирующая приступная активность такой же или большей продолжительности, во время которой не восстанавливается сознание».

Эпилептический статус развивается как при симптоматических (чаще), так и при идиопатических формах эпилепсии. Эпилептический статус может быть следствием несоблюдения пациентом режима, резкого снижения дозы противоэпилептического

препарата (особенно бензодиазепинов и барбитуратов), перехода с оригинальных на воспроизведенные препараты (дженерики), неадекватной терапии, инфекционных заболеваний с лихорадкой. Кроме того, эпилептический статус может развиваться при органическом поражении ЦНС, как остром, так и хроническом. Это тяжелое состояние возникает при гематомах головного мозга, инсульте, острых и хронических (энцефалит Расмуссена) нейроинфекциях, экзогенных интоксикациях (токсические энцефалопатии), прогрессирующих наследственно-дегенеративных заболеваниях.

В среднем частота развития эпилептического статуса составляет 28 случаев на l00 000 населения и максимальна у детей и пациентов с деменцией. Около 5% взрослых больных и 20% детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе эпилептический статус. Смертность при эпилептическом статусе в отсутствие специализированной помощи составляет до 50%, а при адекватном лечении 5-l2%.

## Классификация эпилептического статуса

• Генерализованный эпилептический статус:

= судорожный - тонико-клонический, тонический, клонический, миоклонический;

= бессудорожный - статус абсансов (пик-волновой ступор).

• Парциальный эпилептический статус:

= статус простых парциальных приступов - соматомоторный (джексоновский), соматосенсорный, при эпилепсии Кожевникова;
= афатический;

= статус сложных парциальных приступов (психомоторный).

• Статус псевдоэпилептических приступов.

В настоящее время также применяется классификация эпилептического статуса (Шорвон, 2001), основанная на возрастных особенностях, которые присущи течению различных форм эпилепсии.

• Эпилептический статус у детей раннего возраста:

= неонатальный эпилептический статус;

= эпилептический статус при специфических эпилептических приступах новорожденных;

= эпилептические спазмы.

• Эпилептический статус в детском возрасте:

= эпилептический статус при фебрильных судорогах;

= эпилептический статус при фокальных формах эпилепсии детского возраста;

= эпилептический статус при миоклонически-астатической эпилепсии;

= электрический эпилептический статус медленного сна и синдром Ландау-Клеффнера.

• Эпилептический статус, встречающийся в детском и взрослом возрасте:

= эпилептический статус тонико-клонических приступов; = эпилептический статус абсансов;

= эпилептический статус при эпилепсии Кожевникова; = эпилептический статус при коме;

= специфические формы эпилептического статуса у больных с умственной отсталостью;

= формы эпилепсии с миоклоническим эпилептическим статусом;

= эпилептический статус простых парциальных приступов; = эпилептический статус сложных парциальных приступов.

• Эпилептический статус, встречающийся только у взрослых: ф эпилептический статус абсансов с поздним дебютом

(«поздний статус абсансов»).

Наиболее частым и тяжелым считают тонико-клонический эпилептический статус. Эпилептический статус - неотложное состояние, при котором необходимо быстрое и интенсивное лечение с целью предотвращения значительного повреждения мозга и летального исхода.
Прогноз эпилептического статуса во многом зависит от его этиологии, а также от своевременности и адекватности проводимых терапевтических мероприятий. Продолжительный эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов может привести к необратимым структурным изменениям в коре головного мозга.

Следует подчеркнуть, что адекватное лечение эпилепсии является наиболее действенной профилактикой эпилептического статуса.

## инструментальные и лабораторные исследования

## Нейрофизиологические методы исследования

Основной метод исследования у больных эпилепсией - ЭЭГ. ЭЭГ-критерии входят в классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов и существенно облегчают диагностику заболевания.

• ЭЭГ проводят всем больным для выявления эпилептической активности; противопоказаний к ее проведению нет. Наиболее частые варианты эпилептической активности -

острые волны, пики (спайки), комплексы «пик-медленная волна», «острая волна-медленная волна». Часто фокус эпилептической активности соответствует клиническим особенностям парциальных приступов; применение современных методов компьютерного анализа ЭЭГ, как правило, позволяет уточнить локализацию источника патологической биоэлектрической активности. Отчетливая взаимосвязь паттерна ЭЭГ с типом приступа не прослеживается, в то же время генерализованные высокоамплитудные комплексы «пик-волна» частотой 3 Гц часто регистрируют при абсансах.

• При регистрации ЭЭГ во время приступа эпилептическую активность обнаруживают почти у всех больных. Приблизительно у 50% больных эпилепсией в межприступном периоде ЭЭГ нормальная. При первичной регистрации ЭЭГ эпилептические феномены выявляются у 29-38% взрослых пациентов с эпилепсией, при повторной регистрации - у 69-77%. При использовании функциональных проб (гипервентиляции, фотостимуляции, депривации сна) изменения на ЭЭГ выявляют у большинства больных.
• Отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии. При отсутствии изменений на ЭЭГ после функциональных проб следует провести повторное обследование или видео-ЭЭГ-мониторинг, который особенно необходим при дифференциальном диагнозе между эпилептическим и неэпилептическим характером припадков, при фармакорезистентной эпилепсии для уточнения локализации эпилептического очага, при рассмотрении вопроса о хирургическом лечении.

В последние годы в качестве дополнительного метода, позволяющего изучить состояние путей зрительной афферентации, у пациентов с эпилепсией начали применять регистрацию вызванных зрительных потенциалов на реверсию «шахматного» паттерна. Выявлены специфические изменения формы зрительного потенциала и сенсорного послеразряда в виде преобразования их в феномен, сходный по форме с комплексом «пик-волна».

## Методы нейровизуализации

Наиболее диагностически ценна МРТ.

МРТ показана всем больным с парциальным (локальным) началом эпилептического припадка. Основная цель МРТ - выявление заболеваний, обусловливающих провоцированный характер приступов (опухоль, аневризма) или этиологических факторов эпилепсии (например, мезиальный темпоральный склероз). Больным с фармакорезистентной эпилепсией проведение МРТ показано для уточнения локализации поражения ЦНС в связи с возможным направлением на хирургическое лечение.

Рентгеновская КТ головного мозга показана больным с синдромом Стерджа-Вебера, подозрением на опухоль головного мозга.

В рамках обследования больных перед оперативным лечением эпилепсии используют МР-спектроскопию (кортикальные дисплазии и др.), позитронно-эмиссионную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (от англ. Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT).
К дополнительным методам исследования больных эпилепсией относят: осмотр глазного дна, биохимическое исследование крови, кардиологические исследования (эхокардиография, ЭКГ), особенно у пациентов пожилого возраста.

При применении фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, этосуксимида, примидона необходим мониторинг их концентрации в крови (одно из основных требований Международных стандартов ведения больных эпилепсией).

## дифференциальная диагностика

Эпилептические приступы необходимо дифференцировать с другими пароксизмальными состояниями неэпилептической природы - психогенными приступами, обмороками, вегетативными кризами, состояниями измененного сознания при психических заболеваниях и т.д. (табл. 21.1).

**Таблица 21.1.** Дифференциальная диагностика эпилептических приступов

| Показатели | Эпилептический приступ | Обмороки | Панические атаки | Кардиологическая патология |
|---|---|---|---|---|
| Анамнез | Указания на перенесенную ЧМТ, нейро-инфекцию, инсульт, злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами, наличие эпилепсии у родственников | Прием пациентом лекарственных средств, снижающих АД | Тревожное состояние пациента | Перенесенные или сопутствующие заболевания сердца |

*Окончание табл. 21.1*

| Показатели | Эпилептический приступ | Обмороки | Панические атаки | Кардиологическая патология |
|---|---|---|---|---|
| Провоцирующие факторы | Депривация сна, прием алкоголя, яркий мелькающий свет | Физическое напряжение, медицинские процедуры, изменение положения головы и движения в шее | Социальные стрессы | Физическое напряжение |
| Предшествующие симптомы | Короткие по длительности ощущения (уже виденного, различные запахи, дискомфорт в животе, расстройства чувствительности и др.) | Изменение зрения (потемнение в глазах), слабость | Различные опасения, дереализация, одышка, парестезии | Ощущение перебоев в сердце |
| Клинические проявления приступа | Судороги (тонические, клонические, тонико-клонические), автоматизированные движения, цианоз, прикус языка, непроизвольное мочеиспускание и др. | Бледность, могут быть легкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение | Ажитация, быстрое дыхание, напряжение рук | Бледность, могут быть легкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение |
| Симптомы после приступа | Дезориентация, мышечные боли, сон, очаговая неврологическая симптоматика, прикус языка | Чувство усталости | Чувство усталости | Чувство усталости |

## показания для консультации других специалистов

• В случае выявления опухоли мозга, артериовенозной маль-формации или наличия фармакорезистентной эпилепсии необходима консультация нейрохирурга.

• Для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями сердца показана консультация кардиолога.

## лечение

## Цели лечения

• Прекращение эпилептических приступов при минимальных побочных эффектах.

• Улучшение прогноза.

• Улучшение качества жизни.

• У пациентов в состоянии ремиссии - прекращение приема лекарственных средств без возобновления приступов.

Важно подчеркнуть, что у 70% больных правильно подобранная терапия обеспечивает прекращение приступов. Лечение эпилепсии - процесс длительный (многолетний). До назначения противоэпилептических препаратов врач должен провести детальное клиническое обследование больного и ЭЭГ, которые дополняют анализом ЭКГ, функций почек и печени, крови, мочи, данными МРТ. Больной и его семья должны получить разъяснения о приеме препарата и быть информированы как о реально достижимых результатах лечения, так и о возможных побочных эффектах.

## Общая тактика лечения больных эпилепсией

• Исключение факторов, способствующих возникновению приступов (недосыпание, физическое и умственное перенапряжение, гипертермия).

• Правильная диагностика типа эпилептических приступов и формы эпилепсии.

• Назначение адекватной лекарственной терапии.

• Внимание к образованию, трудоустройству, отдыху, социальным проблемам больного эпилепсией.

• Выявление тех причин приступов, которые поддаются лечению (эпилептогенные зоны в мозге, например в области гиппокампа).

Лечение начинают после установления диагноза эпилепсии (при наличии не менее двух непровоцированных приступов). Только в отдельных случаях (при высокой вероятности повторного приступа и опасности его для больного вследствие, например, соматической патологии) противоэпилептическую терапию назначают после одного эпилептического приступа.

## Показания к госпитализации

• Впервые в жизни развившийся эпилептический приступ.

• Эпилептический статус.

• Хирургическое лечение эпилепсии.

## Лекарственная терапия

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие.

1. Назначение адекватной для данных типов приступов и синдромов эпилепсии терапии одним из препаратов (монотерапия!); лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения приступов или появления признаков передозировки. При недостаточном эффекте уточняют диагноз, проверяют регулярность приема препарата, а также выявляют, достигнута ли максимально переносимая доза. При применении большинства основных противоэпилептических препаратов необходимо монито-рирование их концентрации в крови.

2. Начало с клинически эффективной или близкой к ней дозы возможно при назначении леветирацетама, прегабалина, вальпроевой кислоты. При назначении топирамата, ламотриджина, карбамазепина необходимо медленное титрование дозы.
3. У больного с впервые диагностированной эпилепсией лечение может быть начато как с традиционных (как правило, вальпроевая кислота или карбамазепин), так и с новых противоэпилептических препаратов, зарегистрированных для применения в режиме монотерапии (леветирацетам, топирамат, ламотриджин, окскарбазепин). В целом при выборе между новыми и традиционными препаратами нужно принимать во внимание индивидуальные особенности больного (пол, возраст, сопутствующие заболевания, социальные факторы), учитывая также, что новые противоэпилептические препараты, как правило, лучше переносятся, в то время как традиционные дешевле.

4. При парциальной эпилепсии (с парциальными приступами без вторичной генерализации или вторично генерализованной) в качестве исходной монотерапии следует применять вальпроевую кислоту, карбамазепин, топирамат, левети-рацетам, ламотриджин, окскарбазепин. При парциальных приступах фенитоин и фенобарбитал также вполне эффективны, однако, как правило, они не являются препаратами выбора вследствие побочных эффектов. Прегабалин показан в качестве дополнительной терапии.

• Из перечисленных препаратов наиболее сильное противоэпилептическое действие (критерий эффективности - доля больных с уменьшением частоты припадков на 50%) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии оказывают

леветирацетам и топирамат. Лучшая переносимость отмечена при лечении леветирацетамом, ламотриджином, окскарбазепином.

5. При генерализованных приступах - первично генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными приступами в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклони-ческих - препаратом выбора считают вальпроевую кислоту; эффективен ламотриджин. Карбамазепины, окскарба-зепин и фенитоин при абсансах и миоклонических приступах противопоказаны. При простых абсансах препаратами выбора считают вальпроевую кислоту или этосуксимид.

6. При недифференцированных приступах следует применять вальпроевую кислоту.

7. Частота приема препаратов зависит от периода их полувыведения. Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приема (не более 2 раз в день). Целесообразно применение пролонгированных форм. Существуют данные о лучшей переносимости и более высокой эффективности препаратов пролонгированного действия за счет стабильной концентрации в плазме. У детей метаболизм препаратов происходит быстрее, поэтому целесообразны более частый прием препаратов и применение более высоких (в расчете на 1 кг массы тела) доз. У пожилых пациентов метаболизм ряда противоэпилептических препаратов снижен. Аналогичные дозы лекарств создают более высокую концентрацию в крови у пожилых (по сравнению с пациентами молодого возраста), что обусловливает необходимость начала лечения с малых доз и их тщательного титрования.

8. Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Как правило, политерапия целесообразна после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии.

9. Необходимо принимать во внимание возможность неблагоприятного взаимодействия препаратов (как нескольких противоэпилептических при политерапии, так и противоэпилептических и других, параллельно принимаемых больным).

10. Отмену препарата необходимо проводить постепенно, с обязательным учетом формы эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления приступов, а также индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). Отмену противоэпилептической терапии проводят, как правило, не менее чем через 2-3 года (рекомендуют также срок до 5 лет) после полного прекращения приступов.

11. Прием противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью. Эпилепсия, за исключением

редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов. Беременные должны находиться под совместным наблюдением лечащего эпилептолога и акушера-гинеколога. С одной стороны, прекращение приема препаратов может вызвать нарастание тяжести и частоты приступов, что крайне неблагоприятно для плода и беременной; с другой стороны, женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия проти-воэпилептических препаратов. Желательны подготовка к беременности, оптимизация противоэпилептической терапии до ее наступления. Одним из противоэпилептических препаратов, наиболее показанных в лечении женщин детородного возраста и обладающих наименьшим тератогенным действием, является ламотриджин. При беременности [с первых ее дней (лучше до наступления) на протяжении I триместра] на фоне приема противоэпилептических препаратов рекомендуют прием фолиевой кислоты (по 5 мг в день), а также дополнительное обследование (определение α-фетопротеина и ультразвуковое исследование плода). Грудное вскармливание возможно при приеме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах. Необходимо наблюдение у педиатра и эпилептолога.

12. Следует с осторожностью относиться к назначению воспроизведенных препаратов (дженерики) у больных эпилепсией и избегать перевода с оригинальных препаратов на дженерики, с одних дженериков на другие, так как даже при небольших фармакокинетических различиях возможно возобновление приступов.

13. Необходим учет интересов больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости лекарств).

14. Фармакорезистентность - продолжение приступов, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию минимум двумя противоэпилептическими препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень, - требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии.

## Фармакорезистентные эпилепсии

Доля больных с фармакорезистентными формами эпилепсий, приводимая различными авторами, составляет от 20 до 30%. Возможно, такой разброс объясняется увеличением количества новых противоэпилептических препаратов, разработанных в последние годы: топирамат, леветирацетам, ламотриджин и др. Теоретически «неуправляемость» или резистентность приступов определяют как персистирование приступов, несмотря на лечение максимально толерантными дозами всех имеющихся в распоряжении противоэпилептических препаратов в монотерапии и во всех возможных комбинациях. Данное определение весьма сложно использовать на практике. Существует довольно большое количество противоэпилептических препаратов и еще

большее число их возможных комбинаций. Даже при возможно кратких сроках применения каждого из препаратов и каждой комбинации лекарств необходим десяток лет, чтобы удовлетворить вышеописанное определение. В настоящее время наиболее часто используют следующее определение: фармакорезистент-ность - невозможность достичь полного или почти полного контроля над приступами с помощью адекватно подобранных противоэпилептических средств. Фармакорезистентность считают установленной в случае отсутствия достаточного эффекта при применении препаратов 1-го ряда (карбамазепина, валь-проевой кислоты, фенитоина/«новых» противоэпилептических средств) в монотерапии и комбинации в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента побочными эффектами.

Многие аспекты проблемы фармакорезистентной эпилепсии до настоящего времени не уточнены, в частности, остается неясным, предопределено развитие резистентности уже во время первого приступа или она развивается через какое-то время.
При идиопатических эпилепсиях (абсансной, ювенильной миоклонической) приступы обычно прекращаются на фоне адекватной терапии. Полностью излечиваются некоторые парциальные эпилепсии (например, роландическая), либо выздоровление наступает даже при отсутствии лечения по достижении больным определенного возраста. С другой стороны, существуют эпилептические синдромы, которые имеют тенденцию к прогрессированию и, соответственно, повышенному риску развития резистентности (например, медиобазальная височная эпилепсия). У большинства пациентов с медиоба-зальной височной эпилепсией при гистопатологическом исследовании и МРТ выявляют признаки повреждения мозга. Из анатомических особенностей, способствующих формированию фармакорезистентной эпилепсии, следует отметить склероз гиппокампа (или медиальный височный склероз) и дисплазию коры. В части случаев резистентность может быть связана с индивидуальной нечувствительностью пациента к противоэпилептическому препарату.

Помимо истинной фармакорезистентности, неудачи в лечении могут быть связаны с диагностическими и терапевтическими ошибками. К наиболее частым диагностическим ошибкам следует отнести неправильное определение типа приступа и формы эпилепсии, что приводит к назначению неэффективного противосудорожного препарата. Патогенез первично генерализованной и парциальной эпилепсии различается, что обусловливает необходимость дифференцированного терапевтического подхода. Наиболее частые терапевтические ошибки следующие.

• Несоблюдение больным режима терапии (пропуск приема препарата из-за проблем с памятью или зрением, постик-тальной спутанности; отказ от предписанного лечения из-за отрицания эпилепсии и потребности в лечении, беспокойства относительно

побочных эффектов, финансовой неспособности позволить себе необходимое лечение и др.).

• Нарушение схемы применения противоэпилептических препаратов. Оптимальная тактика заключается в систематическом увеличении дозировки под контролем концентрации препарата в плазме крови, пока приступы не прекратятся или неблагоприятные эффекты не станут невыносимыми. Терапию следует начинать с одного препарата 1-го ряда, при неэффективности назначают альтернативный препарат, и только при неэффективности последнего возможен переход на лечение двумя препаратами. Следует помнить, что отсутствие эффекта может быть связано с диагностическими ошибками или сохранением провоцирующих приступы факторов. При комбинации противоэпилептических препаратов надо учитывать фармакокинетическое взаимодействие. Желательно использование препаратов с различными механизмами действия, различными возможными побочными эффектами, как непосредственными, так и отсроченными.

• Следует учитывать, что при применении ряда препаратов возможно увеличение частоты или тяжести некоторых типов приступов (табл. 21.2).

**Таблица 21.2.** Возможное ухудшение или усугубление частоты приступов при применении противоэпилептических препаратов

| Препарат | Синдром | Приступы/симптомы, которые могут усиливаться на фоне приема препарата |
|---|---|---|
| Карбамазепин, окскарбазепин | Абсансная эпилепсия | Абсансы, миоклонии |
| | Ювенильная миоклоническая эпилепсия | Миоклонические приступы |
| | Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия | Миоклонии |

*Окончание табл. 212*

| Препарат | Синдром | Приступы/симптомы, которые могут усиливаться на фоне приема препарата |
|---|---|---|
| | Роландическая эпилепсия | Комплексы «пик-волна» во время медленного сна, негативный миоклонус |
| Фенитоин | Абсансная эпилепсия | Абсансы |
| | Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия | Мозжечковая симптоматика |
| Фенобарбитал | Абсансная эпилепсия | Абсансы (при назначении высоких доз) |
| Бензодиазепины | Синдром Леннокса-Гасто | Тонические приступы |
| Ламотриджин | Тяжелые миоклонические эпилепсии | При назначении высоких доз |
| | Ювенильная миоклоническая эпилепсия | Миоклонические приступы |
| Габапентин | Абсансная эпилепсия | Абсансы |
| | Эпилепсии с миоклониями | Миоклонии |

## Оперативное лечение

Оперативное лечение эпилепсии - любое нейрохирургическое вмешательство, первичной целью которого является уменьшение выраженности эпилепсии. Наиболее часто хирургическое лечение эпилепсии у взрослых проводят при одном из вариантов височной эпилепсии - мезиальном темпоральном склерозе. В целом при планировании хирургического лечения эпилепсии необходимо тщательное предоперационное обследование:

• видео-ЭЭГ регистрация приступов;

• клинические и ЭЭГ-признаки наличия фокальной/регионарной области эпилептогенеза (для резекционной хирургии) или генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ во время приступа (для каллозотомии);
• достоверные данные о локализации эпилептогенной зоны, включая анатомические особенности и характер распространения (МРТ - тип, локализация, степень поражения);

• определение (возможного) функционального дефекта в результате операции с использованием нейропсихологического тестирования и/или функционального картирования, фармакологических тестов.

Характер оперативного вмешательства определяется данными предоперационного обследования конкретного больного. Применяют следующие типы оперативных вмешательств.

• Хирургическое удаление эпилептогенной ткани мозга: кортикальная топэктомия, лобэктомия, мультилобэктомия, гемисферэктомия; селективные операции - амигдало-гип-покампэктомия.

• Каллозотомия и функциональное стереотаксическое вмешательство.

• Вагус-стимуляция (введение особого прибора, обеспечивающего специальные режимы стимуляции блуждающего нерва).

Существуют строгие показания к каждому виду вмешательств. Хирургические вмешательства проводят только в специализированных нейрохирургических клиниках. Необходима команда высококвалифицированных специалистов, включающая нейрохирургов, неврологов-эпилептологов, нейрорадио-логов, нейропсихологов, нейрореаниматологов, нейрофизиологов, врачей других специальностей.

## Лечение эпилептического статуса

Эпилептический статус генерализованных тонико-клониче-ских приступов - угрожающее жизни состояние, при котором необходима неотложная терапия. Основные цели лечения: поддержание жизненно важных функций организма, обеспечение дыхания и адекватного кровоснабжения; выявление и устранение причин эпилептического статуса или провоцирующих факторов; прекращение эпилептической активности. На ранних стадиях эпилептического статуса можно внутривенно вводить бензодиазепины, показана эффективность диазепама. К препаратам, применяемым в лечении эпилептического статуса, также относятся фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота (все препараты вводят парентерально). Стандартные дозы при лечении эпилептического статуса у взрослых: диазепам - по 0,15-0,25 мг/кг, фенитоин - по 15-20 мг/кг, фенобарбитал - по 10-20 мг/кг. При рефрактерном статусе проводят

интубацию трахеи с переводом больного на ИВЛ в условиях отделения реанимации. Барбитуровый наркоз: введение тиопентала натрия (в 1 мл 2,5% раствора 25 мг) внутривенно медленно в средней дозировке 100-250 мг. Поддерживающая доза 3-5 мг/кг внутривенно каждый час. Продолжительность барбитурового наркоза не должна превышать 12-24 ч.

**прогноз**

**Социальные аспекты.** Эпилепсия является значимой медико-социальной проблемой: заболевание оказывает влияние на все стороны жизни больного. Одна из основных социальных проблем - недостаточное знание об эпилепсии в обществе и связанная с этим стигматизация больных. Суждения о частоте и выраженности психических изменений у больных эпилепсией, как правило, не обоснованы. Значительное большинство больных при правильном лечении не имеют приступов и могут вести обычный образ жизни. Проблемы качества жизни больных и стигматизации находятся в центре внимания глобальной кампании «Эпилепсия из тени», осуществляемой ВОЗ, Всемирной противоэпилептической лигой и Международным бюро против эпилепсии.

**Трудоспособность** зависит от частоты и времени приступов. У больного в ремиссии и при редких приступах, возникающих ночью, трудоспособность сохраняется (однако запрещаются командировки и работа в ночное время). Приступы с потерей сознания в дневное время ограничивают трудоспособность. Запрещают работу на высоте, у огня, в горячих цехах, на воде, у движущихся механизмов, на всех видах транспорта, в контакте с промышленными ядами, с быстрым ритмом, нервно-психическим напряжением и частым переключением внимания.

# Глава 22. Опухоли центральной нервной системы

## первичные опухоли

### Эпидемиология

Заболеваемость первичными опухолями ЦНС составляет 20,6 случая на 100 000 населения в год. Увеличение показателя обусловлено улучшением диагностики и учета. За последние десятилетия истинный рост заболеваемости зарегистрирован только для первичной лимфомы ЦНС.

### Классификация

**МКБ-10:** C70, C71, C72, C75.1-4, D18.0, D32, D33, D35.2-4, D35.6, D35.8, D42, D43, D44.3-5. Несовершенство МКБ-10 не допускает ее применения в нейроонкологической практике, эту классификацию можно использовать только как медико-статистическую.

Опухоли ЦНС делят на внутричерепные (90%) и спинальные (10%). По отношению к мозгу опухоли головного мозга делят на внутримозговые (происходящие из клеток мозга) и внемоз-говые, развивающиеся из оболочек мозга, ЧН, костей черепа и т.д. Спинальные опухоли соответственно подразделяют на интрамедуллярные и экстрамедуллярные. Последние в зависимости от расположения по отношению к твердой мозговой оболочке делят на интрадуральные и экстрадуральные. По локализации внутримозговые опухоли классифицируют в соответствии с пораженной структурой мозга, а внемозговые - по месту исходного роста в мозговых оболочках или нервах. Первичные опухоли ЦНС могут быть множественными.

### Гистологическая классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2007, в сокращении)

Опухоли из нейроэпителиальной ткани

• Астроцитарные опухоли.

• Олигодендроглиальные опухоли.

• Олигоастроцитарные опухоли.

• Эпендимарные опухоли.

• Опухоли хориоидного сплетения.

• Другие нейроэпителиальные опухоли.

• Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

• Опухоли пинеальной области.

• Эмбриональные опухоли.

Опухоли черепных и спинальных нервов

• Шваннома (невринома, неврилемома) Grade I:
• Нейрофиброма Grade I.

• Периневрома Grade I.

• Злокачественная периневрома Grade III.

• Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва Grade III, IV.

Опухоли мозговых оболочек

• Опухоли из менинготелиальных клеток (менингиомы) типичные (Grade I), атипичные (Grade II) и злокачественные (Grade III).

• Мезенхимальные опухоли.

• Первичные меланотические поражения.

• Другие новообразования, относящиеся к оболочкам мозга.

Лимфомы и гематопоэтические опухоли

• Злокачественная лимфома.

• Плазмоцитома.

• Гранулоцитарная саркома.

Герминативно-клеточные опухоли

• Герминома.

• Эмбриональная карцинома.

• Опухоль желточного мешка.

• Хориокарцинома.

• Тератома.

• Тератома со злокачественной трансформацией.

• Смешанная герминативно-клеточная опухоль.

Опухоли селлярной области

• Краниофарингиома Grade I.

• Гранулярно-клеточная опухоль Grade I.

• Питуицитома Grade I.

• Веретеноклеточная онкоцитома аденогипофиза Grade I.

Среди первичных опухолей ЦНС чаще встречаются менинги-омы (35%) и опухоли нейроэпителиальной ткани (31%).

## Этиология и патогенез

Этиология опухолей ЦНС, как и других новообразований, не установлена. Большинство первичных опухолей ЦНС бывает спорадическим, предрасположенность к ним не наследуется. Реже опухоли ЦНС развиваются в рамках наследственного заболевания. Патогенез симптомов при опухолях головного мозга обусловлен сдавлением и/или разрушением прилежащих мозговых структур и повышением внутричерепного давления. Развитие внутричерепной гипертензии в нейроонкологии может быть обусловлено разными патофизиологическими механизмами: наличием в полости черепа дополнительного объема опухоли, развитием перитуморозного отека, нарушением оттока ликвора из желудочков мозга. Повышение внутричерепного давления приводит к затруднению венозного оттока, что вызывает ишемию соответствующих участков мозга и формирование ишемического отека в дополнение к перитуморозному. Это, в свою очередь, усугубляет внутричерепную гипертензию и формирует «порочный круг». Таким образом, внутричерепная опухоль, даже доброкачественная, при отсутствии лечения становится основной причиной смерти больного. При спинальных опухолях патогенез симптомов обусловлен локальным сдавлением или разрушением структур спинного мозга и корешков, внутричерепная гипертензия развивается редко.

## Клиническая картина

Неврологические симптомы при опухолях ЦНС делят на местные (локальные), симптомы «на отдалении» и общемозговые.

**Местные симптомы** могут проявляться как в виде симптомов раздражения (эпилептические припадки, галлюцинации, локальные боли), так и в виде симптомов выпадения. И те и другие обусловлены сдавлением или разрушением прилежащего к опухоли вещества мозга либо ЧН и зависят от локализации опухоли.

**Симптомы «на отдалении»** (вторичные, дислокационные) чаще всего представлены стволовыми симптомами, обусловленными смещением мозга и сдавлением стволовых отделов в отверстии мозжечкового намета или большом затылочном отверстии. Обычно они возникают на поздних стадиях заболевания.

**Общемозговые симптомы** при опухолях чаще всего бывают следствием внутричерепной гипертензии и проявляются головной болью с характерным усилением к утру, тошнотой, рвотой, угнетением сознания. Одно из самых характерных проявлений внутричерепной гипертензии - застойные диски зрительных нервов.

Сочетание тех или иных клинических симптомов в каждом конкретном случае зависит от локализации, размеров опухоли, гистологической характеристики и биологического поведения.

Ниже подробно описаны наиболее типичные симптомы, а также клиническая картина при опухолях различной локализации.

**Головная боль** в большинстве случаев обусловлена повышением внутричерепного давления. Бывает первым симптомом в 35% случаев и появляется у 70-80% больных при дальнейшем развитии заболевания.

**Отек дисков зрительных нервов** выявляют приблизительно у 50% больных. В последнее время с развитием ранней диагностики частота этого симптома снижается.

**Эпилептические припадки** - первый симптом у $^1/_3$ больных. Бывают парциальными или общими. Чаще возникают у больных с медленно растущими глиомами низкой степени злокачественности (70% случаев), и особенно с олигодендро-глиомами (90%).

**Психические и личностные изменения** в качестве первого симптома отмечают у 15-20%, по мере роста опухоли выявляют у большинства больных, особенно с внутримозговыми опухолями. Представлены нарушениями памяти и внимания, абстрактного мышления, эмоциональными расстройствами.

**Опухоли лобной доли** при расположении в передних отделах могут достаточно долго не вызывать каких-либо неврологических расстройств. По мере роста эти новообразования приводят к изменению личности и поведения, эйфории. В связи со снижением критики к своему состоянию больные часто игнорируют появляющиеся дефекты, обращение к врачу происходит по настоянию родственников. При поражении задних отделов нижней лобной извилины (зоны Брока) доминантного полушария развивается моторная афазия.

При локализации опухоли в области центральных извилин развиваются контралатеральные пирамидные двигательные расстройства.

**Опухоли височной доли** чаще проявляются пароксизмальной симптоматикой. Припадки могут быть как простыми парциальными (в виде обонятельных и вкусовых галлюцинаций, состояний типа deja vu, приступов ярости или удовольствия), так и сложными и развернутыми (в виде изменения сознания и повторных психомоторных состояний с поведенческими автоматизмами). Для глубинных опухолей типично нарушение памяти, развитие гемианопсии. При конвекситальных опухолях доминантного полушария развивается сенсорная и/или амне-стическая афазия, а при поражении в области стыка височной и теменной долей - сложные расстройства речи, письма, счета.

**Опухоли теменной доли** вызывают контралатеральное нарушение болевой, суставно-мышечной чувствительности и стереогноза. Могут встречаться такие сложные симптомы, как аутотопагнозия, нарушение пространственной ориентировки, праксиса, игнорирование противоположной стороны тела (при правополушарном процессе), нарушение трофики в противоположных конечностях.
**Опухоли затылочной доли** приводят к развитию гомоним-ной гемианопсии или фотопсий. Опухоли этой локализации могут также вызывать зрительную агнозию.

**Опухоли желудочков мозга.** Первыми симптомами, как правило, становятся признаки внутричерепной гипертензии. Они обычно появляются по достижении опухолью достаточно больших размеров, когда она вызывает окклюзию ликворных путей. При прорастании опухоли в окружающие ткани появляются соответствующие очаговые симптомы (например, стволовые - при опухолях IV, диэнцефальные - III желудочка).

**Опухоли задней черепной ямки.** Опухоли мозжечка проявляются нарушениями координации, статики и походки. Позже присоединяются признаки внутричерепной гипертензии, обусловленной сдавлением IV желудочка и развитием внутренней гидроцефалии.

Опухоли ствола мозга встречают чаще в детском возрасте. Они характеризуются альтернирующей неврологической симптоматикой и на поздних стадиях - внутричерепной гипертензией. Внемозговые опухоли задней черепной ямки проявляются нарушением функций вовлеченных в процесс ЧН, а также признаками сдавления мозжечка, ствола мозга и внутричерепной гипертензии.

**Опухоли области турецкого седла** могут проявляться гормональными (аменорея, галакторея, акромегалия, синдром Кушинга) и/или зрительными нарушениями, на поздних стадиях присоединяются признаки внутричерепной гипертензии.

**Опухоли спинного мозга** проявляются по-разному - в зависимости от их отношения к спинному мозгу. При экстрамедуллярных опухолях первыми возникают симптомы раздражения нервных корешков (стреляющие боли в зоне иннервации корешка, провоцируемые чиханием, кашлем, натуживанием), затем присоединяются признаки нарушения функций корешков и на поздних стадиях - проводниковые симптомы, обусловленные сдавлением спинного мозга. При интрамедуллярных опухолях первыми возникают симптомы сегментарного поражения спинного мозга, прежде всего нарушения чувствительности, затем присоединяются проводниковые расстройства ниже уровня поражения.
Для стандартизации оценки тяжести состояния больных в нейроонкологии используют шкалу Карновского (табл. 22.1). Существуют также классификации, специально разработанные для отдельных видов опухолей (например, медуллобластом).

**Таблица 22.1.** Шкала Карновского (незначительно модифицирована применительно к правилам русского языка)

| Индекс Карновского, баллы | Значения |
| --- | --- |
| 100 | Отсутствие жалоб и клинических симптомов заболевания |
| 90 | Нормальная социальная и трудовая активность, минимальная симптоматика |
| 80 | Нормальная активность с усилиями, четкие симптомы |
| 70 | Обслуживает себя, не может вести обычную трудовую и социальную деятельность |
| 60 | Временами нуждается в посторонней помощи, но в основном обслуживает себя |
| 50 | Нуждается в существенной посторонней помощи и уходе |
| 40 | Инвалидизирован, нуждается в медицинской помощи и профессиональном уходе |
| 30 | Тяжелая инвалидизация, госпитальный больной |
| 20 | Тяжелое состояние. Нуждается в интенсивной терапии |
| 10 | Крайне тяжелое (терминальное) состояние |

## Диагностика

Появление и прогрессивное нарастание тех или иных неврологических симптомов - безусловное основание для постановки предположительного диагноза «опухоль ЦНС» и направления больного на консультацию к нейрохирургу. Стандарт инструментальной диагностики опухолей ЦНС - МРТ с вну-

тривенным введением контраста. Специальные методики МРТ позволяют изучить взаимоотношения опухоли с функционально значимыми зонами мозга (речевыми, двигательными, чувствительными центрами, проводящими путями), с высокой степенью вероятности высказаться о гистологическом диагнозе и степени злокачественности опухоли, ее кровоснабжении, отношении к магистральным сосудам и т.д.

КТ может дополнять МРТ, поскольку обеспечивает лучшую визуализацию костных структур. Трехмерная спиральная КТ позволяет уточнить топографические соотношения опухоли с магистральными сосудами, мозгом и структурами черепа. Если КТ применяют в качестве первичного метода диагностики внутричерепной опухоли (например, при невозможности проведения МРТ у больного с кардиостимулятором), то исследование необходимо проводить после внутривенного введения водорастворимого рентгеноконтрастного вещества (это позволяет более четко выявить опухоль, поскольку многие из них хорошо накапливают контраст).

При необходимости в диагностический комплекс можно включить селективную церебральную ангиографию, краниографию, электрофизиологические исследования (ЭЭГ, электро-кортикографию, исследование вызванных потенциалов различных модальностей), определение опухолевых маркёров (α-фетопротеина и хорионического гонадотропина при опухолях области шишковидной железы), гормонов и некоторые другие методы.
Перспективными представляются ведущиеся разработки скрининга опухолей по аутоантителам, определяемым в периферической крови.

**Дифференциальная диагностика.** Опухоли головного мозга необходимо дифференцировать с другими объемными образованиями (например, внутримозговые и субдуральные гематомы, абсцессы, паразиты, лейкоэнцефалопатия, рассеянный склероз, сосудистые мальформации, инфаркты головного мозга, метастазы опухолей другой локализации и др.), а также между собой. При невозможности установить точный диагноз с помощью неинвазивных методов в части случаев необходимо прибегать к стереотаксической или открытой биопсии.

## Лечение

Лечение больного с опухолью ЦНС в большинстве случаев бывает комплексным. Хирургическое вмешательство - важный, но не единственный компонент лечебного процесса. Основная цель хирургического вмешательства при любой опухоли мозга - максимально возможное ее удаление, не приводящее к дополнительной стойкой инвалидизации больного. Радикальность удаления любой опухоли, как доброкачественной, так и злокачественной, зависит от многих факторов: отношения опухоли к магистральным сосудам, ЧН, функционально значимым зонам мозга. В случаях диффузного роста опухолей (большинство глиом) либо при опухолях, расположенных в функционально и жизненно важных структурах, целью хирургического лечения обычно становится циторедукция - удаление основной массы опухоли и создание тем самым благоприятных условий для проведения адъювантной терапии. В ситуациях, когда даже частичное удаление опухоли неизбежно влечет стойкую инвали-дизацию больного, применяют нехирургические методы лечения с предварительным уточнением гистологической структуры опухоли с помощью биопсии. При неоперабельных опухолях, вызывающих внутричерепную гипертензию, иногда применяют паллиативные вмешательства (шунтирующие операции на ликворной системе, декомпрессию). При случайно выявленных менингиомах, особенно не превышающих 2 см в максимальном измерении и не вызывающих отек прилежащего вещества мозга, обычной тактикой является динамическое наблюдение - МРТ с контрастным усилением 1 раз в 6 мес. Решение о хирургическом или лучевом лечении принимают в случае увеличения размеров опухоли либо появления перитуморозного отека мозга и/или клинических симптомов.

В лечении опухолей головного мозга широко используют методы лучевой терапии. Они дополняют, а в части случаев заменяют нейрохирургические вмешательства. Часто применяют и химиотерапию (темозоломид и другие химиопрепараты).

В инкурабельных случаях, а также в периоперационном периоде назначают дексаметазон, обычной дозой является 4-12 мг внутримышечно утром, доза корректируется в зависимости от клинического эффекта, не должна превышать 120 мг в сутки.

## Прогноз

Прогноз при первичных опухолях головного и спинного мозга зависит от локализации и распространенности опухоли, своевременной диагностики, адекватности лечебных мероприятий и других факторов, но в первую очередь - от гистологической природы новообразования. Ниже приведен прогноз для наиболее распространенных видов опухолей. Следует учитывать, что приведены среднестатистические показатели, и даже среди больных со злокачественными глиомами существует группа (сотни наблюдений) живущих в течение 15 лет и более с момента операции.

**Астроцитома анапластическая.** Медиана продолжительности жизни при условии комплексного лечения - около 3 лет для пациентов моложе 40 лет, 2 года - от 40 до 60 лет, менее 1 года - для пациентов старшего возраста. Средняя продолжительность жизни после операции составляет около 2,5 года. Дальнейшая малигнизация опухоли (до глиобластомы) происходит в 45% случаев.

**Астроцитома диффузная.** Медиана продолжительности жизни больных около 8 лет. При макроскопически полном удалении вероятность рецидива в течение 10 лет не превышает 20%. При невозможности полного удаления в 70% случаев со временем происходит малигнизация опухоли (обычно возникает анапластическая астроцитома).

**Астроцитома пилоцитарная.** Полное удаление дает практически 100% гарантию отсутствия рецидива, при этом нет необходимости в адъювантной терапии. В целом 5-летняя выживаемость достигает 95-100%, 10-летняя - 85%, 20-летняя - 70%.

**Астроцитома субэпендимарная гигантоклеточная** обычно ассоциирована с туберозным склерозом. После радикального удаления обычно не рецидивирует и на продолжительность жизни больного существенно не влияет.

**Ганглиоглиома** - бифракционная опухоль, состоящая из элементов ганглиоцитомы и пилоидной астроцитомы. Даже при неполном удалении лучевое лечение и химиотерапию не применяют, проводят динамическое наблюдение. Малигнизация происходит очень редко. Прогноз благоприятный, существенного влияния на продолжительность жизни опухоль не оказывает.

**Ганглиоцитома** - по всей видимости, не опухоль, а своеобразный порок развития, нейрональная гетеротопия. Динамическое рентгенологическое наблюдение за неопериро-ванными больными на протяжении нескольких лет зачастую не выявляет признаков роста новообразования.

**Герминома.** Удаление опухоли не улучшает прогноз. Лечение после верификации гистологического диагноза - лучевая, химиотерапия или их сочетание. Ремиссии достигают практически в 100% случаев, излечения - в большинстве.

**Глиобластома.** Медиана продолжительности жизни для больных моложе 40 лет составляет около 16 мес, для остальных - менее 1 года. Менее 10% составляет 2-летняя выживаемость, а 5-летняя - около 2%. Прогноз для больных старше 65 лет очень плохой.

**Глиоматоз мозга** характеризуется диффузной инфильтрацией мозга опухолевыми клетками глиального происхождения. Прогноз плохой, более половины больных погибают в течение 1 года. Специфического лечения не существует, после верификации диагноза, как правило, проводят дистанционную лучевую терапию, несколько увеличивающую среднюю продолжительность жизни.

**Лимфома.** Медиана продолжительности жизни больного без лечения составляет около 7 нед. Диагноз верифицируют посредством стереотаксической биопсии. Удаление опухоли не улучшает прогноз. Лучевая терапия приводит к временному уменьшению размера опухоли и клиническому улучшению практически в 100% случаев, но медиана продолжительности жизни составляет около 1 года. Полихимиотерапия обеспечивает медиану выживаемости свыше 3 лет.

**Медуллобластома.** После удаления опухоли с последующей лучевой химиотерапией 10-летняя выживаемость превышает 50%.

**Менингиома.** Около 92% составляет 5-летняя выживаемость оперируемых в настоящее время больных. Вероятность рецидива доброкачественной менингиомы в течение 15 лет после операции колеблется от 4% после полного до 80% после неполного удаления опухоли, в среднем составляет около 25%. Послеоперационная летальность (от 0 до 5%) зависит от локализации менингиомы.

**Олигоастроцитома .** Медиана продолжительности жизни больных около 7 лет.

**Олигоастроцитома анапластическая.** Медиана продолжительности жизни больных около 5 лет. Прогноз более благоприятен у пациентов молодого возраста и при полном удалении опухоли.

**Олигодендроглиома.** Медиана продолжительности жизни больных около 6 лет.

**Олигодендроглиома анапластическая.** Медиана продолжительности жизни больных около 2,5 года.

**Ольфакторная нейробластома** (эстезионейробластома). После радикального удаления опухоли, лучевой и химиотерапии 5-летняя выживаемость составляет около 50%.

**Плеоморфная ксантоастроцитома.** При тотальном удалении 5-летняя выживаемость составляет 80%, 10-летняя - 70%.

**Субэпендимома** прогностически благоприятна. Опухоли боковых желудочков в большинстве случаев можно удалить тотально. Полное удаление опухолей, исходящих из дна IV желудочка, часто бывает невозможным, однако темп роста этих опухолей крайне низок, в связи с чем безрецидивный период может быть достаточно продолжительным.

**Хориоидпапиллома.** В большинстве случаев доброкачественная, медленно растущая опухоль. При радикальном удалении или радиохирургическом лечении прогноз вполне благоприятный. Около 80% хориоидпапиллом встречаются в первые 5 лет жизни.

**Хориоидкарцинома** - злокачественная опухоль сосудистых сплетений, локализующаяся преимущественно в боковых желудочках и инфильтрирующая прилежащие структуры мозга. Прогностически неблагоприятна. Сроки жизни больных с хориоидкарциномами в среднем не превышают 1,5 года.

**Шваннома** (невринома, неврилеммома). Вероятность рецидива после полного удаления составляет от 1 до 5% в зависимости от исходного размера опухоли.

**Эпендимома и анапластическая эпендимома.** Для детей старше 3 лет 5-летняя выживаемость больных с эпендимомами превышает 50% , для взрослых - 70%. Риск рецидива опухоли существенно снижается после 2 лет, прошедших с момента операции.

## вторичные (метастатические) опухоли

### Эпидемиология

Заболеваемость не уточнена, но превышает заболеваемость первичными опухолями ЦНС (20,6 случая на 100 000 населения в год). Структура заболеваемости в разных странах и регионах зависит от общей онкологической заболеваемости. В развивающихся странах заболеваемость ниже, поскольку не получающие адекватного лечения по поводу первичного очага больные реже доживают до метастазов в ЦНС.

### Профилактика

Профилактика вторичных опухолей ЦНС состоит в своевременном выявлении и адекватном лечении по поводу первичной опухоли. При мелкоклеточном раке легкого часто проводят профилактическое облучение головы (что уменьшает количество метастазов в ЦНС, но снижает интеллект и не влияет на показатель выживаемости).

### Классификация

Большинство метастатических опухолей ЦНС бывают внутримозговыми, их классифицируют по пораженным долям мозга. В более редких случаях метастатического поражения костей чере-

па, позвоночника и оболочек мозга классификацию осуществляют по пораженной анатомической области (кости, позвонку, желудочкам мозга, мозговым оболочкам, цистернам и т.д.).

## Этиология и патогенез

У взрослых чаще всего (примерно в 40% случаев) встречают метастазы рака легкого (чаще мелкоклеточного), затем рака молочной железы (10%), почечно-клеточного рака (7%), рака ЖКТ (6%) и меланомы (от 3 до 15% в разных странах, в Европе - около 5%). Доля метастазов в ЦНС всех остальных опухолей не превышает 15%. Среди источников метастазов в позвоночник, помимо вышеуказанных, относительно часто встречают опухоли простаты (9%), щитовидной железы (6%) и системной лимфомы (6%). У детей чаще всего обнаруживают метастазы нейробластомы, рабдомиосаркомы и опухоли Вильмса (нефробластомы). В 10-15% случаев источник метастазирования в ЦНС выявить не удается.
Путь метастазирования - преимущественно гематогенный. Из узла в пределах ЦНС могут возникать вторичные метастазы по ликворным, периваскулярным пространствам и мозговым оболочкам. Патогенез симптомов тот же, что и при первичных опухолях ЦНС.

## Клиническая картина

Клиническая картина, как и при первичных опухолях ЦНС, складывается из местных (локальных) симптомов, симптомов «на отдалении» и общемозговых. Конкретное сочетание симптомов обусловлено в первую очередь локализацией, размерами опухоли и выраженностью перитуморозного отека.

Интракраниальные метастазы могут локализоваться в различных анатомических образованиях мозга: в паренхиме, твердой или мягкой мозговой оболочке, субарахноидальном пространстве и желудочках мозга. Карциномы и саркомы чаще метастазируют в паренхиму мозга, метастазы при лейкозах преимущественно поражают мягкие мозговые оболочки, карциномы молочной железы имеют тенденцию к метастазированию в твердую мозговую оболочку с распространением в ткань мозга. Карциномы простаты чаще всего метастазируют в кости черепа и позвоночник, но могут давать метастазы как в головной, так и в спинной мозг. Метастаз рака простаты в кости черепа может симулировать менингиому с гиперостозом.

Большинство метастазов поражает белое вещество больших полушарий. Метастазы в ствол мозга и спинной мозг редки.

Спинальные экстрадуральные метастазы развиваются примерно у 10% онкологических больных. Могут локализоваться в любом отделе позвоночника, приблизительно в 50% случаев страдает самый протяженный грудной отдел.

В клинической картине при метастазах в позвоночник доминирует болевой синдром (бывает первым симптомом в 95% случаев, в дальнейшем появляется у всех больных). Характерно неуклонное нарастание выраженности болей с последующим присоединением слабости в ногах, нарушение чувствительности и тазовых функций. Изредка заболевание манифестирует резкой болью, вызванной патологическим переломом пораженного позвонка, в этом случае одновременно с болью обычно развиваются и неврологические нарушения.

## Диагностика

Как и при первичных опухолях ЦНС, основанием для проведения диагностики становится появление тех или иных неврологических симптомов.

Первый этап - неврологическое исследование, обязательно включающее оценку распространенности онкологического процесса и общей тяжести состояния больного по шкале Карновского. Основным диагностическим методом служит МРТ с контрастированием. Для оценки костных изменений обычно проводят спонди-лографию и КТ. Для принятия решения об оптимальной тактике лечения необходима верификация степени распространения онкологического процесса, включающая радиоизотопное сканирование костей скелета, рентгеновское (включая КТ) и/или ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

## Дифференциальная диагностика

Вторичные опухоли головного мозга необходимо дифференцировать с первичными, а также с абсцессами, гематомами, паразитами, лейкоэнцефалопатией, рассеянным склерозом и другими процессами.

С учетом того, что на момент появления неврологической симптоматики у 85% больных есть онкологический анамнез, диагностика, как правило, не вызывает сомнений. В сложных случаях проводят стереотаксическую или открытую биопсию.

## Лечение

Лечение больных с метастатическим поражением ЦНС должно быть комплексным. Выявление множественного метастатического поражения внутренних органов не считают однозначным противопоказанием для хирургического или другого лечения опухоли ЦНС. Хирургическое вмешательство бывает эффективным методом при многих видах метастазов и методом выбора лечения радиорезистентных опухолей. Современные технические возможности позволяют проводить раннюю диагностику и лечение мелких метастазов.

Для принятия решения о показаниях к операции необходимо оценить общее состояние больного (чем ниже индекс Карновского, тем больше риск и меньше эффективность операции), техническую возможность удаления метастаза (или

метастазов) без дополнительной инвалидизации больного, а также возможность и перспективы комплексного лечения при наличии метастатического поражения других органов и систем.

Удаление метастатических опухолей выполняют обычно по тем же принципам, что и остальных опухолей ЦНС. Увеличить абластичность операции можно за счет облучения ложа опухоли расфокусированным лучом лазера мощностью 40-80 Вт. Проводятся экспериментальные работы по интраоперационной фотодинамической терапии. Эффективность всех указанных методик не доказана.

При метастатических опухолях в большинстве случаев необходимо облучение всего мозга в сочетании с облучением зоны удаленной опухоли. В последнее время при наличии глубинно расположенных и/или множественных метастазов небольших размеров применяют радиохирургическое лечение либо в сочетании с облучением всего мозга, либо без такового.

Выбор схемы химиотерапии зависит от характера первичного источника метастазирования. Необходим учет проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер.

## Прогноз

Прогноз зависит от локализации, количества метастазов, адекватности лечебных мероприятий и других факторов, но в первую очередь - от гистологической природы первичного очага. В целом медиана продолжительности жизни у больных с диагностированными метастазами в ЦНС без лечения составляет менее 3 мес, при лучевой терапии без операции - около 4 мес, по радиохирургии статистически достоверных данных нет, при условии комплексного (включая операцию) лечения превышает 2 года.

# Глава 23. Прионные болезни

Прионные болезни (губкообразная энцефалопатия, спон-гиоформная энцефалопатия, трансмиссивная спонгиоформная энцефалопатия) - группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных, вызываемых инфекционными белками (прионами).

**МКБ-10:** A81.0. Болезнь Крейтцфельда-Якоба; A81.8. Другие медленные вирусные инфекции центральной нервной системы; A81.9. Медленные вирусные инфекции центральной нервной системы неуточненные.

В настоящее время у человека известно четыре болезни, вызываемых прионами: болезнь Крейтцфельда-Якоба, куру, синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера и фатальная инсомния. Эти заболевания могут манифестировать в виде спорадических, инфекционных и наследственных форм.

• В группу приобретенных прионных болезней относят куру, регистрируемую в одном из племен Папуа Новой Гвинеи; ятрогенную болезнь Крейтцфельда-Якоба, развивающуюся при случайном заражении пациента прионами; а также новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба, возникновение которого связывают с эпизоотией «коровьего бешенства» в Англии в 1990-х годах.

• Группа спорадических прионных болезней включает идиопатические болезнь Крейтцфельда-Якоба и фатальную инсомнию.

• Семейная болезнь Крейтцфельда-Якоба, синдром Герст-манна-Штраусслера-Шейнкера и семейная фатальная инсомния - заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, связанные с мутацией прионного гена *(PRNP).*

## этиология

Прогресс в понимании этиологии прионных заболеваний человека связан с изучением возможности их передачи животным и с выделением прионного белка в результате молекулярного клонирования его гена *PRNP,* который локализуется на коротком плече хромосомы 20. Патологическая изоформа прионного белка ($PrP^{Sc}$) отличается от нормальной ($PrP^{C}$) своей высокой резистентностью к протеазе K, устойчивостью к ультрафиолетовому и рентгеновскому облучению, а также к нагреванию. $PrP^{Sc}$ первично накапливается в цитоплазменных везикулах и синаптических структурах. В последующем $PrP^{Sc}$ высвобождается во внеклеточное пространство и откладывается в амилоидных бляшках.
Считают, что первичное появление патологического при-онного белка при спорадических прионных болезнях связано с мутацией *PRNP* или спонтанной конверсией $PrP^{C}$ в $PrP^{Sc}$, при наследственных - с мутацией *PRNP,* при приобретенных - с инвазией $PrP^{Sc}$. Накопление $PrP^{Sc}$ в последующем связывают с его способностью трансформировать (за счет индукции конформационных изменений) нормальный прионный белок ($PrP^{C}$) в инфекционную форму. Таким образом, процесс накопления

инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в зараженном организме молекул $PrP^{Sc}$ *de novo,* а в результате конформационных изменений уже синтезированных перед этим нормальных молекул $PrP^{C}$ под влиянием $PrP^{Sc}$.

На основании анализа фрагмента $PrP^{Sc}$ 27-30, резистентного к действию протеазы K, идентифицировано три типа этого белка ($PrP^{rec}$ 1, 2A, 2B), ассоциированных с определенным фенотипом прионных болезней.

В экспериментальных исследованиях установлено, что при-онный белок контагиозен независимо от причин его образования (животные заболевали при инокуляции экстракта мозга больных, умерших не только от инфекционных прионных болезней, но и от спорадических и наследственных форм, причем мозговая ткань сохраняла контагиозность и после длительного нахождения в формалине).

**патогенез**

В результате экспериментальных исследований установлено, что патогенез прионных болезней проходит два этапа: экстрацеребральный и церебральный. На первом этапе, после инвазии $PrP^{Sc}$(интрацеребральной, интраперитониальной или пероральной), он поступает в органы лимфоретикулярной системы (селезенку, лимфатические узлы, пейеровы бляшки, глоточную миндалину), причем в качестве переносчиков этого белка выступают лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Следует отметить, что в случае пероральной инвазии этому предшествует появление $PrP^{Sc}$ в тонкой кишке, откуда инфекционный белок мигрирует в указанные выше клетки крови. В органах лимфоретикулярной системы прион реплицируется, не вызывая каких-либо патологических изменений в их структуре. Обращает на себя внимание, что накопление $PrP^{Sc}$ в селезенке и лимфатических узлах имеет место и при спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба. Существует мнение, что последующий перенос инфекционного белка в головной и спинной мозг опосредуется вегетативной нервной системой. Допускается также, что часть инфицированных лимфоцитов и макрофагов может проникать через гематоэнцефалический барьер, минуя органы лимфоретикулярной системы.

Установлено, что $PrP^{Sc}$ может концентрироваться в хронических очагах воспаления, сопровождающихся развитием лимфоидных фолликул, в органах, которые ранее считали свободными от прионной инфекции (печень, почки, поджелудочная железа, молочная железа и др.), причем в выделениях секретирующих органов также обнаружены прионы.

Церебральный этап патогенеза прионных болезней изучен в меньшей степени. Считают, что основное значение имеет нарушение распада $PrP^{Sc}$ в нейроне в связи с его конформационным отличием от нормального прионного белка ($PrP^{c}$) и приобретением им нейротоксических свойств. $PrP^{Sc}$ откладывается не только в цитозоле нервной клетки, но и в синапсах, что, по-видимому, и обусловливает быстрое

развитие неврологической симптоматики, в особенности деменции. Большое значение в развитии патологического процесса имеют окислительный стресс и экс-айтотоксичность. Быстрому течению заболевания способствует и уменьшение уровня $PrP^{c}$, обладающего нейротрофическими свойствами, в связи с его трансформацией в $PrP^{Sc}$.

## классификация

В настоящее время прионные болезни человека подразделяют на спорадические, приобретенные и наследственные (табл. 23.1). При этом они рассматриваются как клинико-пато-логические синдромы в рамках, по-видимому, более широкого спектра заболеваний. Свидетельством этого является описание в последние годы не только семейной и спорадической фатальной

инсомнии, но и некоторых вариантов болезни Крейтцфельда-Якоба и синдрома Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, характеризующихся определенными мутациями прионного белка.

**Таблица 23.1.** Типы прионных болезней человека с учетом причин их возникновения

| Типы | Клинический синдром | Причина заболевания |
|---|---|---|
| Спорадические | Болезнь Крейтцфельда-Якоба. Фатальная инсомния | Соматическая мутация *PRNP* или спонтанная конверсия $PrP^{c}$ в $PrP^{Sc}$ |
| Приобретенные (инфекционные) | Куру.<br>Ятрогенная болезнь<br>Крейтцфельда-Якоба.<br>Новый вариант болезни<br>Крейтцфельда-Якоба | Каннибализм.<br>Инокуляция.<br>Алиментарный путь |
| Наследственные | Болезнь Крейтцфельда-Якоба.<br>Синдром Герстманна-<br>Штраусслера-Шейнкера.<br>Фатальная семейная инсомния | Мутация *PRNP* |

В связи с чрезвычайным полиморфизмом наследственных случаев прионных болезней их подразделяют в зависимости от мутации PRNP-гена. К настоящему времени обнаружено более 30 мутаций *PRNP*, достоверно связанных с врожденными случаями прионных болезней. В свою очередь, генетический полиморфизм в 129-м кодоне, кодирующем метионин и/или валин, не только может модифицировать экспрессию мутации, приводящей к различным клиническим и патологоанатомическим проявлениям наследственных прионных болезней, но и влияет на восприимчивость к инфекционным и спорадическим формам этой патологии.

## спорадические прионные болезни

## Спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба

Болезнь Крейтцфельда-Якоба - редкое фатальное заболевание; 90% случаев приходится на спорадические формы, 10% - на наследственные и приобретенные.

### Эпидемиология

Болезнь Крейтцфельда-Якоба распространена во всем мире. Заболеваемость в разных регионах практически одинаковая и составляет 0,3-1 случай на 1 000 000 населения. Мужчины болют несколько чаще, чем женщины (1,5:1).

### Генетические аспекты

Наследственную предрасположенность к спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба связывают с генетическим полиморфизмом в 129-м кодоне PRNP. Установлено, что при спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба гомозиготность по метионину отмечена у 61% больных (в общей популяции - у 39%), гомозиготность по валину - у 18% (в общей популяции - 11%); напротив, частота гетерозиготности среди больных существенно ниже (21%), чем в общей популяции (50%). Считают, что гетерозиготность в 129-м кодоне может обладать протек-тивным действием в плане развития болезни Крейтцфельда-Якоба, так как среди больных ее отмечают значительно реже, чем в популяции, причем она ассоциируется с атипичным, в частности более длительным, течением заболевания.

На формирование клинического и морфологического многообразия болезни Крейтцфельда-Якоба оказывает влияние не только генотип 129-го кодона. Важное значение имеет и изо-тип $PrP^{Sc}$, отражающий полиморфизм этого кодона. Идентифицированы шесть подтипов комбинаций указанных показателей, которые ассоциируются с определенными изменениями в головном мозге. У большинства больных (85%) в случае гомо-зиготности по метионину отмечают $PrP^{Sc}$ типа 1, при гомо-зиготности по валину и при гетерозиготности - $PrP^{Sc}$ типа 2. Обсуждается также возможность существования нескольких штаммов $PrP^{Sc}$, обладающих разной инфекционностью.
Таким образом, на современном этапе самым значимым фактором риска спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба считают гомозиготность (в основном по метионину) в 129-м кодоне. В дальнейшем формировании патологического процесса, наряду с полиморфизмом в 129-м кодоне, имеют значение изоформа $PrP^{Sc}$ и тип штамма возбудителя.

### Клинические проявления

Основной клинический симптом при болезни Крейтцфельда-Якоба - быстро прогрессирующая деменция, как правило, сочетающаяся с миоклонусом. Заболевание обычно развивается у пациентов пожилого возраста (60-65 лет). Продолжительность

заболевания составляет в среднем 8 мес, 90% больных умирают в течение 1-го года. Впрочем, описаны случаи с более быстрым течением, при котором акинетический мутизм развивался в течение нескольких недель после начала заболевания, а летальный исход наступал через 2-3 мес. Известны случаи и с более медленным развитием заболевания (2 года и более).

Выделяют пять стадий развития болезни Крейтцфельда-Якоба: продромальную, стадию первых симптомов, развернутую, финальную и стадию продленной жизни в условиях реанимации.

• Продромальные симптомы отмечают приблизительно у $^1/_3$ пациентов, они могут возникать за недели и месяцы до проявления первых признаков прогрессирующей деменции. К ним относят вегетативные нарушения (астения, нарушения сна и аппетита, снижение массы тела, утрата либидо), неопределенные болевые ощущения. Больной может отмечать нарушения внимания, памяти и мышления. Кроме того, члены семьи могут заметить изменения в поведении в виде апатии, паранойи, деперсонализации, безответственности и неадекватности. Могут иметь место эпизоды дезориентации, галлюцинаций и эмоциональной лабильности.

• Первые проявления заболевания обычно представлены зрительными нарушениями - диплопией, нечеткостью зрения, изменением полей зрения, зрительной агнозией. Нередко наблюдают головные боли, головокружение, неустойчивость и дизестезии в конечностях. В 10% случаев заболевание дебютирует мозжечковой атаксией.

• Клиническая тетрада болезни Крейтцфельда-Якоба в развернутой стадии включает подострую прогрессирующую деменцию, миоклонии, типичные периодические комплексы на ЭЭГ и нормальный состав ликвора. При классическом течении заболевания у больного наблюдают нарастающее нарушение памяти и пространственной ориентации, нарушения поведения в виде депрессии и эмоциональной лабильности. Часто отмечают атаксию при ходьбе (70%), головокружение и нистагм, однако возможны и другие мозжечковые нарушения в виде атаксии в конечностях, тремора и дизартрии. Описаны нарушения полей зрения, зрительного восприятия, зрительные галлюцинации и надъядерные глазодвигательные нарушения. Миоклонии отмечают у большинства пациентов, иногда они возникают в дебюте заболевания. Припадки возникают редко. Экстрапирамидные и пирамидные нарушения отмечают более чем у половины больных. Поражение нижнего мотонейрона на ранних стадиях заболевания регистрируют менее чем в 1% случаев, но в дальнейшем частота этого синдрома достигает 10%.

• В финальной стадии болезни наблюдают деменцию, акинетический мутизм, расстройства сознания, спастические параличи и гиперкинезы, децеребрационную ригидность,

распространенные миоклонии, трофические нарушения, нарушения дыхания центрального типа, которые и являются причиной гибели этих пациентов.

• Реанимационные мероприятия при болезни Крейтцфельда-Якоба не показаны. Тем не менее их проводили отдельным больным по социальным причинам. Этот этап болезни обозначают как стадию продленной жизни (в связи с отсутствием собственного дыхания пациенту проводят ИВЛ). В клинической картине доминируют апаллический синдром, гиперкинезы, контрактуры суставов, миоклонии, кахексия. В этом состоянии больной может находиться до 1 года. Основная причина смерти - сердечная недостаточность.
К редким вариантам болезни Крейтцфельда-Якоба относят формы с преобладанием в клинической картине корковой слепоты и зрительной агнозии, выраженной мозжечковой атаксии при относительно негрубых когнитивных нарушениях, а также случаи с выраженными амиотрофиями на ранних этапах болезни.

## Диагностика

Основанием для постановки диагноза болезни Крейтцфельда-Якоба служат быстро нарастающие расстройства психики и двигательные нарушения в виде пирамидных, экстрапирамидных и мозжечковых симптомов, а также изменения со стороны зрения.

Специфического метода лабораторной диагностики болезни Крейтцфельда-Якоба не существует. При стандартных исследованиях крови и ликвора, в том числе и биохимических, изменений, как правило, не выявляют. В последние годы у больных в ликворе обнаружен атипичный белок 14-3-3, которому придают диагностическое значение. Впрочем, этот тест также не патогномоничен для болезни Крейтцфельда-Якоба. В части случаев в ликворе отмечают повышение активности енолазы. При МРТ выявляют церебральную атрофию. **У ряда пациентов выявляется повышение интенсивности сигнала в режиме ДВИ от подкорковых ядер, зрительных бугров и серого вещества по типу «ленты».**

Из всех рутинных инструментальных методов диагностическое значение имеет только ЭЭГ. Типичные изменения на ЭЭГ в развернутой стадии заболевания - двухили трехфазные острые волны частотой 1-2 Гц, которые обычно регистрируют на фоне сниженной общей активности.

С диагностической целью проводят биопсию головного мозга. Гистологическое подтверждение диагноза болезни Крейтцфельда-Якоба основывается на выявлении спонгио-формных изменений, гибели нейронов и астроглиоза.

Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике болезни Крейтцфельда-Якоба следует учитывать неврологические осложнения системных васкулитов, которые могут полностью

имитировать симптомы болезни Крейтцфельда-Якоба. В пользу васкулита свидетельствуют ступенеобразное нарастание симптомов, изменения в ликворе, ишемические очаги на МРТ, выраженная головная боль, редкое развитие миоклоний, системные проявления и характерные изменения лабораторных показателей. Нейросифилис и криптококковый менингоэнцефалит могут проявляться быстропрогрессирующей деменцией и миоклониями. Решающее значение в данном случае имеют результаты исследования ликвора.
Заболевания, проявляющиеся миоклонус-эпилепсией, мне-стико-интеллектуальными нарушениями и атаксией (митохон-дриальная энцефаломиопатия с синдромом «рваных красных волокон», сиалидозы, болезнь Лафоры, болезнь Унферрихта-Лундборга, нейрональный цероидный липофусциноз), могут напоминать болезнь Крейтцфельда-Якоба, однако они обычно начинаются в детском и юношеском возрасте и характеризуются медленным прогрессированием. Гипоксическую энцефалопатию, подострый склерозирующий панэнцефалит, герпетический энцефалит, дисметаболические энцефалопатии (диализную, уремическую, печеночную) исключают на основании анамнестических данных и сопутствующего клинического симптомо-комплекса. Начальные проявления комплекса «СПИД-демен-ция» также могут напоминать болезнь Крейтцфельда-Якоба, однако, как правило, они сочетаются с системными проявлениями. Тем не менее при подозрении на болезнь Крейтцфельда-Якоба обязательны серологические тесты на ВИЧ-инфекцию.

Клиническая картина, напоминающая болезнь Крейтцфель-да-Якоба, может развиться в рамках паранеопластического процесса, поэтому важное значение имеет тщательное соматическое обследование пациентов для исключения злокачественной опухоли.

## Спорадическая фатальная инсомния

В последние годы описана спорадическая фатальная инсом-ния, клиническая и патоморфологическая картина которой идентична семейной фатальной инсомнии. Заболевание дебютирует в возрасте от 25 до 71 года (в среднем - в49 лет). Продолжительность болезни обычно составляет 1-2 года, хотя описаны случаи, когда пациенты погибали раньше (через 67 мес) или позже (через 30-33 мес).

В клинической картине доминируют инсомния, вегетативные и двигательные нарушения, изменения циркадных ритмов секреции гормонов. При патоморфологическом исследовании выявляют поражение медиодорсального и вентрального ядер зрительного бугра и нижних олив. У больных со спорадической фатальной инсомнией не выявлено мутации в 178-м кодоне, в отличие от семейного варианта болезни, в то же время оба варианта ассоциируются с $PrP^{Sc}$ типа 2. Установлено также, что соотношение гликоформ $PrP^{rec}$ и их структура при семейной и спорадической фатальной инсомнии различаются, причем в последнем случае эти показатели аналогичны таковым при спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба.

## приобретенные (инфекционные) прионные болезни

В настоящее время доказана передача прионной болезни от человека человеку при каннибализме (куру), при случайной инокуляции прионов (ятрогенная болезнь Крейтцфельда-Якоба), а также при употреблении в пищу мясных продуктов, полученных от зараженных коров (новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба).

## Куру

Эпидемия куру зарегистрирована в 1950-х годах в племени форе, проживающем в горных районах Папуа-Новой Гвинеи. Болели преимущественно дети и женщины (на мужчин приходилось только 2% случаев). В племени существовала традиция ритуального каннибализма, причем женщины и дети в основном поедали мозг и внутренние органы, что и обусловливало возрастные и половые различия заболеваемости. После запрещения ритуального каннибализма случаи куру постепенно стали регистрировать все реже и реже, особенно среди детей. Не зарегистрировано ни одного случая заболевания у родившихся после 1956 г.

Эпидемиологические исследования куру не выявили вертикальной трансмиссии. Самый короткий инкубационный период составляет 4,5 года (в пересчете на возраст самого молодого пациента, хотя он может быть и короче, так как время инфицирования обычно неизвестно). В настоящее время ежегодно регистрируют единичные новые случаи куру, но только у людей старше 50 лет, что соответствует заражению до 1956 г. и указывает на то, что инкубационный период может составлять до 50 лет.

Заболевание может начинаться в возрасте 5-60 лет и старше. Средняя продолжительность болезни составляет 12 мес с колебаниями от 3 мес до 3 лет. Основной клинический симптом - прогрессирующая мозжечковая атаксия. Генетическая детерминированность куру связана с полиформизмом 129-го кодона *PRNP*. Показано, что среди больных больше гомозигот по метионину, причем в этих случаях отмечают короткий инкубационный период и быстрое течение заболевания. Напротив, для гетерозигот типичны длительный инкубационный период (десятки лет).

## Ятрогенная болезнь Крейтцфельда-Якоба

Все случаи ятрогенных прионных болезней относятся к болезни Крейтцфельда-Якоба. Случайная передача болезни Крейтцфельда-Якоба возможна при различных хирургических и медицинских манипуляциях, например, при использовании недостаточно стерилизованных нейрохирургических инструментов, пересадке твердой мозговой оболочки и роговицы, использовании гормона роста или гонадотропина, полученных из гипофизов людей.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что при центральной (внутримозговой) инокуляции прионов заболевание клинически проявляется как классическая болезнь Крейтцфельда-Якоба с быстро прогрессирующей деменцией, в то время как при периферической инокуляции (в основном после использования полученного из гипофиза гормона роста) типична прогрессирующая атаксия, что больше напоминает куру. При этом инкубационный период в случаях внутримозгового заражения короче (при пересадке твердой мозговой оболочки - 19-46 мес), чем в случаях периферического заражения (обычно 15 лет и более).

В ятрогенных случаях болезни Крейтцфельда-Якоба, связанных с гипофизарной гормонотерапией, среди больных преобладают гомозиготы по валину в 129-м кодоне с $PrP^{Sc}$ типа 2а, в то время как при заражении в результате пересадки твердой мозговой оболочки чаще выявляют гомозиготность по метионину и $PrP^{Sc}$ типа 1.

## Новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба

В 1996-2010 гг. в Великобритании было выявлено 180 случаев спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба, которая по клинической и патоморфологической картине отличалась от классических проявлений этого заболевания. Болезнь развивалась в период эпизоотии спонгиоформной энцефалопатии у коров (так называемое коровье бешенство).

Возраст больных колебался от 16 до 40 лет (в среднем 27,6 лет). Продолжительность болезни составила в среднем 13 мес. Следует отметить, что спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба очень редко развивается в возрасте до 40 лет (не более 2% случаев). Результаты последних исследований позволяют связать эти новые случаи болезни Крейтцфельда-Якоба с эпизоотией трансмиссивной энцефалопатии коров.
В ранних стадиях болезни отмечают психические нарушения в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, реже - боли или дизестезии в конечностях и лице. Спустя недели или месяцы присоединяются прогрессирующие мозжечковые нарушения. Для поздних стадий болезни характерны нарушения памяти и деменция, в меньшей степени - миоклонии и хорея, пирамидные симптомы, акинетический мутизм.

На ЭЭГ характерные для болезни Крейтцфельда-Якоба изменения отсутствуют. При МРТ выявляют атрофию головного мозга разной степени выраженности. Кроме того, отмечено усиление сигнала в режиме Т2 в задних отделах зрительных бугров. Для диагностики нового варианта болезни Крейтцфельда-Якоба используют биопсию глоточной миндалины, в ткани которой выявляют $PrP^{Sc}$.

Все больные оказались гомозиготными по метионину в 129-м кодоне *PRNP*, а также были носителями протеина $PrP^{Sc}$ типа 2B, причем последний по своим характеристикам несколько отличался от изотипа инфекционного белка при спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба ($PrP^{Sc}$ типа 2А).

В последние годы было описано три случая нового варианта болезни Крейтцфельда-Якоба при переливании крови. Впрочем, один из реципиентов (пожилой человек с гетерози-готностью в 129-м кодоне) умер не от болезни Крейтцфельда-Якоба. У этого пациента $PrP^{Sc}$ в ЦНС не обнаружили, но белок был выявлен в селезенке. Эти данные позволили сделать вывод о возможности изменения фенотипа нового варианта болезни Крейтцфельда-Якоба в зависимости от генотипа 129-го кодона PRNP в случае вторичной передачи этого заболевания от человека человеку.

## наследственные прионные болезни

В настоящее время известно более 30 мутаций *PRNP,* которые разделяют на три группы.

• Точечные мутации, приводящие к замене аминокислот в PrP.
• Мутации с формированием стоп-кодона, приводящие к экспрессии укороченного PrP.

• Вставочные мутации (инсерции).

Фенотипические особенности мутации зависят от полиморфизма 129-го кодона. Этот кодон влияет на экспрессию мутантного гена, приводящую к разным клиническим и морфологическим фенотипам болезни. Помимо 129-го кодона, модулирующий эффект, вероятно, могут оказывать и другие полиморфные кодоны, 219-й в частности.

## Наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба

Эта форма по клиническим и морфологическим параметрам в целом идентична спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба. При наследственных формах болезни Крейтцфельда-Якоба описаны семь точечных мутаций в *PRNP,* в том числе в 178, 180, 183, 200, 208, 210 и 232-м кодонах, а также шесть инсерций (вставочных мутаций) в виде восьмичленных аминокислотных повторов в 51-91-м кодонах; при этом возраст начала болезни имеет обратную зависимость от количества повторов, а продолжительность болезни - прямую.

## Синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера

Синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера с самого начала описан как семейное заболевание с аутосомно-доми-нантным типом наследования. Частота в популяции составляет 1 случай на 10 000 000 населения.

Болезнь начинается на 3-4-м десятилетии жизни и продолжается несколько лет (в среднем 5 лет). Начальные симптомы - мозжечковые нарушения, позже присоединяется деменция (иногда она может и отсутствовать). В развернутой стадии болезни преобладают мозжечковые симптомы, но в некоторых семьях ведущими признаками могут быть экстрапирамидные нарушения, в других - паралич взора, глухота и слепота. Характерно отсутствие сухожильных рефлексов на ногах при

наличии разгибательных патологических знаков. Миоклонии наблюдают редко. На ЭЭГ периодических синхронных колебаний не обнаруживают.
Для большинства генетических подтипов синдрома Герст-манна-Штрауsслера-Шейнкера характерна точечная мутация в 102-м кодоне *PRNP* (при этом в зависимости от сочетания с полиморфизмом 129-го и 219-го кодонов выделяют три подтипа). Также описаны точечные мутации в 105, 117, 198, 212, 217-м кодонах и мутация с формированием стоп-кодона (остановка синтеза PrP на тирозине) в 145-м кодоне.

Известные к настоящему времени семь мутаций *PRNP* феноти-пически вписываются в клинические и патологоанатомические проявления синдрома Герстманна-Штраусслера-Шейнкера. Наряду с точечными мутациями при синдроме Герстманна-Штраусслера-Шейнкера описаны две вставочные мутации в виде восьмичленных аминокислотных повторов в 51-91-м кодонах.

Дифференциальную диагностику синдрома Герстманна-Штраусслера-Шейнкера проводят с оливопонтоцеребеллярной дегенерацией, болезнью Вильсона-Коновалова, рассеянным склерозом, семейной формой болезни Альцгеймера, метахроматической лейкодистрофией, болезнью Рефсума. Подтверждение диагноза возможно с помощью исследования биоптата мозга.

## Семейная фатальная инсомния

Семейная фатальная инсомния описана как аутосомно-доми-нантное заболевание, связанное с мутацией в 178-м кодоне гена *PRNP*.

Заболевание начинается в возрасте от 25 лет до 71 года (в среднем - в 49 лет) и может иметь как короткое (6-13 мес), так и длительное (24-48 мес) течение. Основные клинические признаки семейной фатальной инсомнии: некурабельная быстро прогрессирующая инсомния, нарушения со стороны вегетативной нервной системы, двигательные расстройства, нарушение циркадных ритмов секреции гормонов.

Смерть обычно наступает в результате острой сердечно-легочной недостаточности (в случае быстротекущего заболевания) или в результате легочных осложнений (при относительно длительном течении болезни).
На ЭЭГ регистрируют медленные периодические острые волны. При полисомнографическом исследовании отмечают отсутствие физиологического паттерна сна, исчезновение его циклической структуры. Нередко выявляют симпатическую гиперактивность в виде высокого уровня адреналина и норадреналина в плазме крови, повышение температуры тела и АД, при этом уменьшаются их циркадные колебания; последнее отмечено и в отношении содержания гормонов гипоталамо-гипофизарной системы.

Описаны два фенотипа семейной фатальной инсомнии, обусловленные генотипом 129-го кодона при одинаковой точечной мутации в 178-м кодоне. В случае

гомозиготности по метионину в 129-м кодоне отмечают более злокачественно быстрое течение болезни с преимущественным поражением медиодорсального и вентрального ядер зрительного бугра; напротив, при гетерози-готности в 129-м кодоне развитие заболевания более длительное, в процесс вовлекается и кора большого мозга.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что мутация в 178-м кодоне имеет место не только при семейной фатальной инсомнии, но при одной из семейных форм болезни Крейтцфельда-Якоба. Два различных по фенотипу заболевания связаны с одной мутацией и общим полиморфизмом в 129-м кодоне (гетерозиготность), но отличаются по изотипу $PrP^{Sc}$ (при семейной фатальной инсомнии - тип 2, при семейной болезни Крейтцфельда-Якоба - тип 1).

## критерии диагностики прионных болезней

В последние годы разработаны диагностические критерии прионных заболеваний. В соответствии с ними выделяют достоверную, вероятную и возможную болезнь Крейтцфельда-Якоба.

• Диагноз достоверной болезни Крейтцфельда-Якоба устанавливают с помощью стандартных патоморфологических методов и/или с помощью дополнительных методов (PrP-иммунохимические методы, вестерн-блоттинг и/или выявление скрепи-ассоциированных фибрилл) в соответствующих лабораториях.
• Диагноз вероятной спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба выставляют при прогрессирующей деменции, типичных изменениях на ЭЭГ или продолжительности болезни менее 2 лет и позитивном тесте на белок 14-3-3 в ликворе в сочетании с двумя из следующих признаков: миоклонус, зрительные или мозжечковые нарушения, пирамидные или экстрапирамидные нарушения, акинетический мутизм.

• Диагноз возможной болезни Крейтцфельда-Якоба выставляют с использованием тех же критериев, что и при вероятной болезни Крейтцфельда-Якоба, но при отсутствии изменений на ЭЭГ и отрицательном тесте на белок 14-3-3 в ликворе.

Приобретенную болезнь Крейтцфельда-Якоба диагностируют в случае прогрессирующего мозжечкового синдрома у больного, получавшего экстракты тканей, содержащие гормоны гипофиза, либо при наличии в анамнезе факторов риска возникновения заболевания (например, при трансплантации твердой мозговой оболочки или роговицы).

При новом варианте болезни Крейтцфельда-Якоба диагноз считают вероятным при выявлении пяти из шести следующих клинических синдромов: ранние психические нарушения; парестезии на ранних этапах болезни; атаксия; хорея, дистония или миоклонус; деменция; акинетический мутизм. Вероятность диагноза повышается при наличии следующих признаков: отсутствие потенциальной возможности ятрогенного

воздействия, отсутствие мутации *PRNP,* отсутствие типичных изменений на ЭЭГ, начало болезни до 50 лет, продолжительность болезни не более 6 мес, отсутствие признаков альтернативных заболеваний по данным рутинных исследований, усиленный сигнал в режиме Т2 от зрительных бугров при МРТ. При летальном исходе необходимо патоморфологическое исследование.

Семейную форму болезни Крейтцфельда-Якоба констатируют при достоверном или возможном диагнозе болезни Крейтцфельда-Якоба у пациента в сочетании с достоверным или возможным диагнозом болезни Крейтцфельда-Якоба у ближайшего родственника, а также в случаях нейропсихических нарушений в сочетании со специфическими для заболевания мутациями *PRNP,* выявленными при исследовании лейкоцитов больного.

Диагноз синдрома Герстманна-Штраусслера-Шейнкера и семейной фатальной инсомнии считают достоверным после патоморфологического исследования мозга, а также в случае сходных неврологических и психических нарушений у ближайшего родственника при специфических для этих заболеваний мутациях прионного гена. Вместе с тем семейный анамнез и мутации *PRNP* не являются обязательными для диагноза фатальной инсомнии, поскольку описана спорадическая форма этого заболевания.

## лечение и профилактика

В настоящее время не существует эффективной этиологической и патогенетической терапии прионных болезней. На ранних стадиях применяют симптоматическую терапию, направленную на устранение поведенческих нарушений, расстройств сна и миоклоний (амфетамины, барбитураты, антидепрессанты, бензодиазепины, нейролептики). На поздних стадиях проводят поддерживающую терапию.

В Европе, в том числе и в России, осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций. Наряду с ограничением использования лекарственных средств, приготовленных из тканей крупного рогатого скота, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки. Разрабатываются запретительные положения на трансплантацию тканей, переливание крови и назначение препаратов крови от больных с деменцией.

Поскольку передача прионных болезней от человека человеку предполагает прямую инокуляцию инфекционного материала, при работе с больными в процессе инвазивных процедур, а также при контакте с их биологическими жидкостями необходимо придерживаться правил, предусмотренных при работе с больными со СПИДом. При вскрытии умерших больных применяют те же правила. Инструменты, используемые у пациентов с болезнью Крейтцфельда-Якоба, при нейрохирургических манипуляциях, при проведении биопсии глоточной миндалины, а также

внутримозговые электроды подлежат уничтожению. Если их использование неизбежно, инструменты должны быть подвержены обработке с 2Н раствора гидроксида натрия, очищены и затем автоклавированы в течение 1 ч при температуре 134 °С. При аутопсии необходимо использовать кольчужные перчатки, маску и очки.